UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951. — N° 40

DES HORMONES CORTICO-SURRENALES ET DE LEUR DOSAGE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Février 1951

PAR

Pierre BALLAN

Pharmacien, Ancien Interne des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté et des Hôpitaux
Licencié ès-Sciences

Né à LESPARRE (Gironde) le 29 juin 1917

Examinateurs de la Thèse

MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*
AUBERTIN, professeur .....
CASTAGNON, professeur .. .. *Juges*.
DUBARRY, agrégé.....

BORDEAUX
G. ROULLEAU, IMPRIMEUR
52-54, RUE LAMARTINIE, 52-54

1951

THÈSE
DE
MÉDECINE

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX
FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1950-1951. — N° 40

DES HORMONES CORTICO-SURRENALES ET DE LEUR DOSAGE DANS L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

THESE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le Vendredi 23 Février 1951

PAR

Pierre BALLAN

Pharmacien, Ancien Interne des Hôpitaux
Lauréat de la Faculté et des Hôpitaux
Licencié ès-Sciences

Né à LESPARRE (Gironde) le 29 juin 1917

Examinateurs de la Thèse :

- MM. DUPÉRIÉ, professeur ..... *Président*
- AUBERTIN, professeur ..... *Juges*
- CASTAGNON, professeur ..... *Juges*
- DUBARRY, agrégé ..... *Juges*

BORDEAUX
G. ROULLEAU, IMPRIMEUR
52-54, RUE LAMARTINIE, 52-54

1951

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

Doyen honoraire M. DUPÉRIÉ.

Doyen : M. PORTMANN. — Assesseur : M. CHELLE.

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, A. MANDOUL, PETGES, GUYOT, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES, LEURET, PÉRY, LABAT, CHARRIER, DUBREUIL, MACHEBŒUF.

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	DUPÉRIE.
id.	CREYX.
Clinique chirurgicale	PAPIN. MASSÉ.
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE.
Clinique gynécologique	MAGENDIE.
Anatomie pathol. et microsc. clin.	DE GRAILLY.
Anatomie	VILLEMIN.
Anatomie générale et histologie	MAYER.
Hygiène et Clinique la tuberculose	PIECHAUD.
Médecine légale et du travail	DERVILLÉE.
Electroradiologie et clinique d'élect. médicale	REBOUL.
Chimie	CHELLE.
Matière médicale	GOLSE.
Pharmacie	VITTE.
Physiologie	FABRE.
Zoologie et parasitologie	SIGALAS.

	MM.
Médecine expérimentale	AUBERTIN.
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX.
Clinique chirurg. infantile et orth.	LOUBAT.
Clinique des maladies infect.	DAMADE.
Chimie biologique et médicale	TAYEAU.
Physique médicale et pharmaceut.	PIFFAULT.
Médec. colon. et cliniq. des maladies exotiques	BONNIN.
Clinique des mal. cutanées et syph.	JOULIA.
Clinique des mal. des voies urin.	DARGET.
Clinique des malad. nerv. et ment.	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie.	PORTMANN.
Toxicologie et hygiène appliquée..	CASTAGNOU.
Thérapeutique	BROUSTET.
Clinique odonto-stomalogique	DUBECQ.
Clinique méd. malad. des enfants.	FONTAN.
Botanique et cryptogamie	GIRARD.

PROFESSEURS SANS CHAIRE :

MM. PERRENS (Maladies mentales), DUFOUR (Anatomie), MESNARD (Pharmacie),

MAITRES DE CONFÉRENCES AGRÉGÉS

	MM.
Parasitologie	PAUTRIZEL.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Bactériologie	MOUSTARDIER.

	MM.
Pharmacie (1re Section)	R. GOLSE.
Pharmacie (2e Section)	MASQUELIER.
Pharmacie (3e Section)	CAZAUX.

MAITRE DE CONFÉRENCES

Physique pharmaceutique ..... M. BLANQUET.

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Médecine générale	SARIC. DUBARRY. TRAISSAS. BERGOUIGNAN LENG-LEVY.
Chirurgie générale	POUYANNE. LAUMONIER. CHAVANNAZ.

	MM.
Obstétrique	MAHON.
id.	CHASTRUSSE.
Ophtalmologie	BESSIÈRES.
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS.
Dermatologie et syphiligraphie..	LE COULANT.
Histologie	MAYER.
Pédiatrie et puériculture	VERGER.
Médecine légale et du travail	L'ÉPÉE.
Electro-radiologie	LACHAPÈLE.
Odonto-stomalogie	MARONNEAUD.
Urologie	LANGE.

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	DUFOUR.
Accouchements	MAHON.
Puériculture	N.
Zoologie pharmaceutique	BAILENGER.
id.	COUSTOU.
Législat. pharmaceutique	POPLAWSKI.
Anatomie	RIGAUD.
Chimie minérale	BABIN.

	MM.
Cryptogamie	LAUBIE.
Pharmacie galénique	MESNARD.
Organographie et phys. végétale	TEMPÈRE.
Physiologie	Mlle ROUGIER.
Chimie biologique	NEUZIL.
Parasitologie et biologie appl.	PAUTRIZEL.
Pathologie chirurgicale	J. VILLAR.
id.	LAUMONIER.
Hydrologie pharmaceutique	CAZAUX.

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE

A MON PÈRE ET A TOUS LES MIENS

A MA FEMME
ET A MES FILLES, CATHERINE ET ANNE

A MES AMIS

A MON JURY DE THESE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.J. DUBARRY

MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE GASTRO-ENTÉROLOGIE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

Je vous remercie de la bienveillance et de la confiance, que vous avez bien voulu me témoigner jusqu'à ce jour.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR CASTAGNOU

PROFESSEUR DE TOXICOLOGIE ET D'HYGIÈNE APPLIQUÉE

PHARMACIEN DES HÔPITAUX PSYCHIATRIQUES

Les années passées dans votre laboratoire se sont écoulées trop vite ! L'enseignement précis et lumineux que vous dispensez avec tant de patience et bonté, m'a donné le goût de la recherche et du raisonnement analytique.

Veuillez trouver ici l'expression de ma reconnaissance et de mon profond attachement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AUBERTIN

PROFESSEUR DE MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

MÉDECIN DES HÔPITAUX

CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Puissent les importants travaux que vous poursuivez actuellement sur la cortisone vous faire trouver un intérêt à ce modeste travail !

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DUPÉRIÉ

DOYEN HONORAIRE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE
ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE
MÉDECIN DES HÔPITAUX
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR
CHEVALIER DE L'ORDRE DE LA SANTÉ PUBLIQUE
OFFICIER DE L'INSTRUCTION PUBLIQUE

Mon cher Maître,

La joie d'avoir été pendant trois ans dans votre Service ne pouvait être mieux consacrée que par l'honneur que vous me faites de bien vouloir présider cette thèse.

Veuillez croire à mon immense gratitude pour l'accueil si bienveillant que vous m'avez réservé.

Qu'il me soit permis tout d'abord de remercier tous ceux qui, à des titres divers, m'ont aidé dans la réalisation de ce travail; élaboré dans l'ambiance cordiale et sympathique du laboratoire de mes amis Bondonny et Castets, il a été réalisé grâce aux moyens matériels mis par eux à ma disposition. Puissent-ils trouver ici le témoignage de mon affectueuse reconnaissance.

Mes amis Demange et Leger m'ont fait bénéficier à la fois de leurs grandes connaissances techniques et de leur remarquable sens critique. Qu'ils en soient ici vivement remerciés.

Les Docteurs Capsec Laporterie et Bergaud m'ont apporté une aide effective en me permettant de réaliser mon expérimentation chez certains de leurs malades, et en contribuant à la classification de nos différents hypertendus grâce aux examens complémentaires qu'ils avaient pu réaliser. Je les remercie tous deux de leur précieux concours.

INTRODUCTION

L'étude des glandes cortico-surrénales occupe une place de choix parmi les questions d'actualité.

Les progrès de la biochimie permettent, en effet, de résoudre, tout au moins en partie, le problème si complexe de l'identification et surtout de la synthèse des hormones surrénales, tandis qu'une expérimentation sans cesse plus poussée et plus précise tend à mettre en évidence leurs propriétés physiologiques.

En pathogénie humaine, l'élaboration par SELYE de cette notion nouvelle qu'est le Syndrome Général d'Adaptation, fait jouer au couple hypophyso-surrénal un rôle de premier plan, puisque cette théorie fait intervenir les hormones hypophysaires et corticales dans la moitié des affections humaines connues.

La thérapeutique elle-même s'oriente vers les hormones cortico-surrénales depuis que les récents travaux de KENDALL et de ses collaborateurs ont mis en lumière les propriétés curatives remarquables de la *Cortisone* et de l'*A. C.T.H.*

Ces travaux récents ont déjà donné naissance à de très nombreuses publications; dans le but de suivre plus facile-

ment les progrès réalisés, nous avons voulu faire une rapide mise au point de ce qui concerne le cortex surrénal. Dans la première partie de ce travail, nous avons étudié, en particulier, les moyens de dosage de cette activité corticale et nous avons porté notre choix sur une méthode qui nous paraît sensible et fidèle.

Dans une deuxième partie, nous avons essayé de préciser le rôle joué par les glandes cortico-surrénales dans l'Hypertension Artérielle. Cette affection redoutable, la plus meurtrière de toutes puisque les dernières statistiques montrent qu'elle fait quatre fois plus de victimes que le concer (25 % des morts au-dessus de 50 ans !) a reçu de nombreuses explications pathogéniques. C'est, sans doute, le médecin chinois Choun-Yon-J (vers 200 av. J.C.) qui donna la première théorie de l'hypertension : « lorsque le pouls est très ample à la pression profonde, et léger à la pression superficielle, la maladie a son siège dans le rein ». Cette théorie rénale fit place au début du siècle à la théorie surrénalienne, qui fut abandonnée à son tour, il y a une quinzaine d'années, au profit d'une nouvelle explication pathogénique où le rein, de nouveau, jouait le rôle essentiel.

Sans vouloir prétendre résoudre le problème, notre but est seulement d'ajouter aux éléments physiologiques et anatomo-pathologiques déjà existants, un nouvel apport biochimique.

PREMIÈRE PARTIE

LES HORMONES CORTICO-SURRÉNALES ET LEUR DOSAGE DANS LES URINES

Nous ferons dans cette première partie un rappel de quelques généralités concernant ces hormones surrénales, leur nature, leur métabolisme et leur rôle physiologique. Puis, nous essaierons d'indiquer clairement les différents moyens d'investigation actuellement à notre disposition pour l'étude de l'activité de la glande cortico-surrénale. Nous insisterons sur certains dosages physiologiques, d'abord parce qu'ils mettent en évidence d'importantes propriétés des corps dosés, et ensuite parce qu'ils sont utilisés par de nombreux expérimentateurs. Nous accorderons enfin une place particulière aux méthodes chimiques dont nous développerons l'étude critique.

CHAPITRE PREMIER

LES HORMONES CORTICO-SURRENALES

La notion d'hormones stéroïdes, et plus précisément de *Corticostéroïdes*, basée sur la nature chimique de ces corps, remonte seulement à une quinzaine d'années, mais déjà auparavant de nombreux auteurs avaient essayé d'isoler les hormones du cortex surrénal, et étudié l'activité physiologique des extraits corticaux.

C'est Biedl, le premier qui, en 1866, après les travaux d'Addison et de Brown-Séquard sur les glandes surrénales et les conséquences de leur ablation, découvrit que la glande sécrète d'autres hormones que l'adrénaline, et que la partie essentielle au maintien de la vie est le *cortex* et non point la médullo-surrénale.

Osler, en 1896, introduisit les extraits surrénaux dans la thérapeutique de la maladie d'Addison, et, plus récemment, les recherches portèrent sur les propriétés physiologiques des extraits cortico-surrénaux, étudiées chez des chats et des chiens surrénalectomisés.

C'est en 1933, que Grollman et Firor, pour la première fois, obtinrent des composés cristallins. Bientôt après Ken-

DALL, d'une part, WINTERSTEINER et PFIFFNER, de l'autre, isolèrent les premières hormones stéroïdes, mais celles-ci étaient encore impures. Peu à peu se perfectionnèrent les procédés d'extraction et de purification de ces hormones, tandis qu'augmentait la stabilité des produits obtenus. Trois ans après, MASON, MYERS et KENDALL isolaient la corticostérone et la désoxycorticostérone, pendant que STEIGER et REICHSTEIN réalisaient la synthèse de l'acétate de désoxycorticostérone.

A l'heure actuelle, on a isolé des extraits surrénaux, près de trente composés; tous sont des stéroïdes; nous allons voir ce que cela signifie au point de vue de leur constitution chimique et de leurs propriétés physiologiques.

L'analyse chimique des extraits surrénaux n'est pas terminée, car en dehors des stéroïdes identifiés il reste encore un indosé non cristallisable, appelé « fraction amorphe », qui est doué d'une importante activité hormonale.

Constitution chimique.

Dans un ouvrage remarquable, récemment publié par SELYE, vaste synthèse de l'ensemble des connaissances actuelles sur l'endocrinologie, l'auteur dresse un tableau des différents stéroïdes isolés des extraits surrénaux ou des extraits urinaires.

A partir d'urines humaines ou animales provenant de sujets gravides ou atteints de certains syndromes pathologiques — plus spécialement tumoraux — on a pu mettre en évidence une cinquantaine de stéroïdes dont la constitution chimique est à peu près connue.

Les glandes surrénales ont permis d'isoler 28 composés pour l'ensemble desquels la structure et les propriétés chimi-

ques sont connues, et dont on s'efforce à l'heure actuelle de réaliser la synthèse.

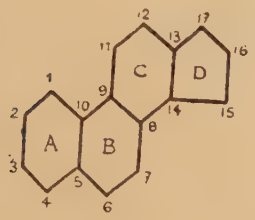
L'analyse de ces corticostéroïdes montre que presque tous (24 sur 28) comptent 21 atomes de carbone. Parmi eux, nous n'étudierons avec quelques détails que ceux dont l'activité hormonale est spécifique du cortex surrénal (en particulier activité sur le métabolisme gluco-protéique) ; nous ne ferons que citer au passage les hormones sexuelles (œstrone et ses dérivés, progestérone et 17 hydroxy-progestérone, et le bloc des 17 cétostéroïdes).

Certains de ces stéroïdes ont une formule chimique non encore exactement déterminée, mais six d'entre eux — certainement les plus actifs au point de vue physiologique — sont maintenant bien connus depuis les travaux de Reichstein, Kendall et Wintersteiner.

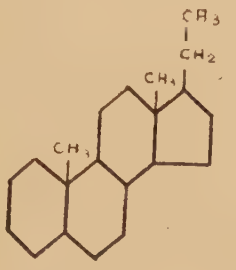
Les stéroïdes — et c'est là, la notion essentielle de leur caractère chimique — ont le squelette du *perhydrocyclopenténophénanthrène* (fig. 1) commun aux stéroïdes animaux et végétaux, au groupe des Vitamines D, aux acides biliaires, aux hormones sexuelles, aux aglucones de certains hétérosides (digitaline, strophantidine, bufotaline), à des dérivés œstrogéniques de synthèse et certains carbures cancérigènes (méthylcholanthrène). Mais si ce squelette penténophénanthrénique est commun à tous les stéroïdes, c'est plus précisément au noyau du *prégnane* (fig. 2) que doivent être rattachés les six composés actifs qui nous intéressent.

Le prégnane, ou 17-éthyléthiocholane, possède deux groupements méthyl en C_{10} et C_{13}, en position « *cis* » ou β par

rapport au plan des quatre noyaux A, B, C, D.



Noyau du perhydrocyclopentènophénanthrène. (*fig. 1*)



Prégnane
(*fig. 2*)

Les carbones des groupes méthyl rattachés en C_{13} et C_{10} sont les carbones C_{18} et C_{19}, tandis qu'on désigne par C_{20} et C_{21} ceux du groupe éthyl rattaché en C_{17}.

Dans tous les stéroïdes actifs que nous étudions, le noyau A possède une double liaison entre les carbones C_1 et C_5 (on la désigne par Δ^1) et la chaine latérale rattachée en C_{17} est toujours en position β. De même le groupe oxhydrile (OH) en C_{11}, quand il existe, est en position β, tandis que le groupe oxhydrile rattaché parfois en C_{17} est en position α. Enfin, l'atome d'hydrogène lié à C_{14} est en position α.

Voyons maintenant quels sont ces corps et quelles sont leurs formules :

— *La corticostérone* (fig. 3) : « composé H » de Reichstein, « composé B » de Kendall.

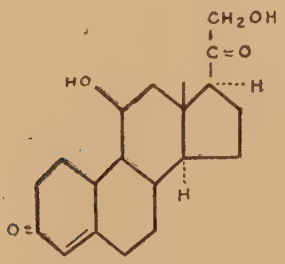
— *La* 11-*déhydrocorticostérone* (fig. 4) : « composé A » de Kendall.

— *La* 17-*hydroxycorticostérone* (fig. 5) : « composé M » de Reichstein, « composé F » de Kendall.

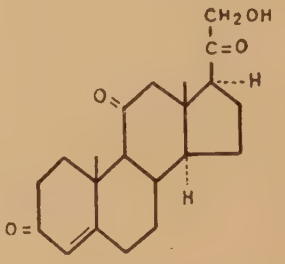
— *La* 11-*déhydro*-17-*hydroxycorticostérone* (ou *Cortisone*) (fig. 6) : « composé Fa » de Reichstein, « composé E » de Kendall, « composé F » de Wintersteiner.

— *La désoxycorticostérone* (fig. 7) : « composé Q » de REICHSTEIN, « désoxycomposé B » de KENDALL.

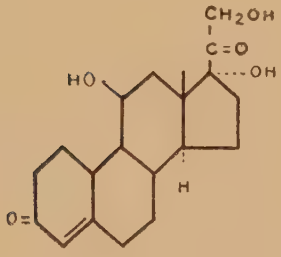
— *La 17-hydroxy-désoxycorticostérone* (ou *Désoxocortisone*) (fig. 8) : « Composé R » de REICHSTEIN.



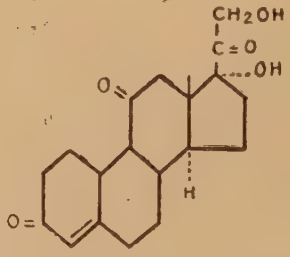
Corticostérone (*fig. 3*)



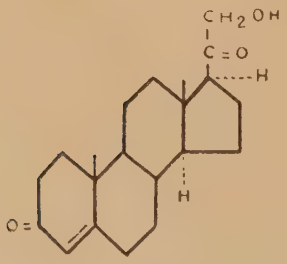
11-déhydrocorticostérone (*fig. 4*)



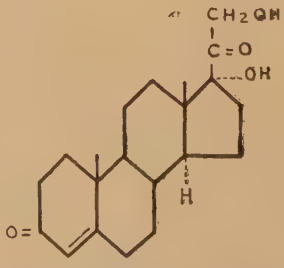
17-hydroxycorticostérone (*fig. 5*)



17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone
Cortisone (*fig. 6*)



Désoxycorticostérone (*fig. 7*)



17-hydroxy-désoxycorticostérone
Désoxocortisone (*fig. 8*)

Trois autres composés, isolés par Reichstein, mais dont le groupe rattaché en C_{20} n'a pas été identifié, sont à rapprocher des stéroïdes précédents : ils ont une activité biologique très réduite, ce qui fait penser qu'ils sont peut-être des produits de conversion ou des précurseurs des stéroïdes actifs.

D'après les connaissances actuelles, l'activité hormonale dépend de plusieurs facteurs :

— présence en C_{17} d'une chaine latérale à 2 atomes de C (en position β) ;

— présence en C_3 d'un groupe (α, β) Δ^4 cétone (non indispensable) ;

— présence en C_{21} d'un groupe hydroxyle ou acétoxyle (qui augmente l'activité) ;

— présence en C_{11} d'un oxygène (fonction oxhydrile ou fonction cétone) indispensable pour l'activité sur le métabolisme glucoprotéique, pour l'activité musculaire, et peut-être aussi pour la survivance.

Nous reviendrons sur l'étude de ces groupements fonctionnels quand nous ferons la critique des méthodes chimiques de dosage des corticostéroïdes.

Seuls, jusqu'à maintenant, la désoxycorticostérone et son acétate ont pu être synthétisés avec une relative facilité à partir d'un stérol végétal, le stigmastérol. La synthèse de certains composés oxygénés en C_{11} a été partiellement réalisée par des chercheurs américains, mais elle est encore pratiquée sur une très petite échelle. Toutes les synthèses sont obtenues à partir de l'acide désoxycholalique, du cholestérol ou des dérivés voisins; ce sont, toutes, des synthèses partielles, car on n'a pas encore réussi à réaliser celle

du noyau stéroïde, et l'on doit faire appel à des substances naturelles possédant les 4 noyaux caractéristiques des stérols.

Lieu de formation.

Au point de vue histologique, on a l'habitude de décrire trois zones différentes dans le cortex surrénal :

— la zone externe ou *glomérulaire*, dont les cellules, disposées en amas, rappellent la structure du glomérule rénal. Ces cellules sont petites, polymorphes, leur protoplasme est finement granulé, homogène, sans vacuole.

— la zone moyenne, ou zone *fasciculée*, à cellules ordonnées en colonnes parallèles, plus grandes, plus régulières, et à protoplasme chargé d'inclusions lipoïdiques; celles-ci contiennent du cholestérol libre et estérifié, des lipides, des stéroïdes.

— la zone interne, ou zone *réticulaire*, constituée pas des éléments cellulaires plus petits à noyau pycnotique, et dont le protoplasme contient des amas d'un pigment jaune que l'hématoxyline colore en noir. Ces cellules sont supportées par des fibrilles collagènes provenant du tissu conjonctif de la capsule.

A côté des inclusions lipoïdiques que nous venons de signaler, nous devons mentionner la présence, dans les cellules corticales, de vitamine C, de sulfures type glutathion, de choline et d'acétylcholine dont le rôle est primordial dans la sécrétion de l'adrénaline. On a remarqué que la disparition des lipides de la cortico-surrénale est un signe d'épuisement de cette glande, tandis que leur augmentation est un indice d'hyperfonctionnement.

Mulon considère comme éléments de réserve, les cellules de la glomérulée, qui sont au contraire à tenir pour présécrétoires d'après Bennett, Wotton et Zwemer. Ces derniers auteurs imputent l'activité sécrétoire aux cellules de la fasciculée, tandis qu'ils voient dans la réticulée, où Bennett note une si fréquente dégénérescence cellulaire, une zone post-sécrétoire.

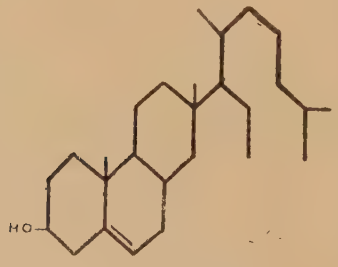
Goldzieher s'attache particulièrement à l'intégrité, après hypophysectomie, des couches extrêmes de la cortico-surrénale, et à l'équilibre encore alors relativement conservé parmi les électrolytes. Il en conclut que la désoxycorticostérone (hormone de l'eau et des électrolytes) est une sécrétion de la glomérulée, les 11-corticostéroïdes étant élaborés par les éléments plus mûrs de la fasciculée; les stéroïdes androgènes enfin proviendraient d'une zone intermédiaire entre la réticulée et la médullaire.

Pour Deane et Freep (1946), Deane et Shaw (1947), il y aurait deux zones de sécrétion : une externe, glomérulaire qui réagit sur le métabolisme des électrolytes, et une interne, fasciculée, qui assure le métabolisme protéino-glucidique. Ces auteurs, comme Goldzieher, pensent que seule la fasciculée est sous la dépendance de l'hypophyse, ce qui peut se vérifier par le dosage des 11-corticostéroïdes avant et après injection de corticostimuline; celle-ci, en effet, provoque une élévation du taux des 11-corticostéroïdes, mais elle entraîne aussi une augmentation moins marquée des 17-cétostéroïdes éliminés, et même, chez les malades de Forsham et Thorn, produit une légère rétention du chlore et du sodium, ce qui laisse penser que la réticulée, et la glomérulée elle-même, n'échappent pas complètement à l'influence des stimulines hypophysaires.

Métabolisme.

Nous avons vu que tous les corticostéroïdes isolés jusqu'à ce jour ont une structure que l'on peut rapprocher de celle des stérols, plus particulièrement de celle du *cholestérol.* Etant donnée la présence de ce corps dans les cellules sécrétrices de la glande, certains auteurs ont pensé que la synthèse des corticostéroïdes se faisait à partir du cholestérol lui-même, dont la chaine latérale pouvait subir des dégradations successives par des phénomènes d'oxydation.

Pour Reichstein, au contraire, la synthèse se fait à partir de plus petites molécules; les stéroïdes sont formés à partir des sucres et progressivement réduits en dérivés ressemblant au cholestérol. Les corticostéroïdes, le cholestérol, les acides biliaires, ayant un nombre d'atomes de carbone divisible par 3 (21 pour la majorité des stéroïdes, 27 pour le cholestérol, etc..) cet auteur pense que ces corps sont construits à partir des sucres en C_3 et C_6 (trioses et hexoses). On peut, en effet, considérer que la formule du cholestérol, par exemple, est due à la juxtaposition de 9 chaines de 3 carbones (déhydroxyacétone, aldéhyde glycérique), comme l'indique la figure ci-dessous.



Cholestérol (*fig. 9*)

(*fig. 10*)

L'utilisation des isotopes a confirmé ces vues. Rittenberg, en effet, a démontré, par des expériences sur des souris chez lesquelles il maintenait un taux constant de deutérium de 1,5 atome pour cent atomes d'hydrogène, qu'au bout de 60 jours, le rapport deutérium/hydrogène du cholestérol sanguin de la souris était environ la moitié du rapport deutérium/hydrogène des liquides du corps. Il conclut qu'au moins 22 atomes d'hydrogène du cholestérol sont échangeables avec le deutérium à une étape quelconque de sa biogénèse. Ce fait est interprété pour expliquer que le cholestérol est synthétisé dans le corps à partir des plus petites molécules.

Boulanger pense que les corticostéroïdes constituent plutôt des étapes dans la synthèse du cholestérol, ou tout au moins que, s'il faut les situer sur une voie latérale, ils sont plus proches de la source que le cholestérol. L'origine du noyau stérolique doit être recherchée dans les glucides, et, ceux-ci étant riches en oxygène, il est très probable qu'ils donnent naissance à des composés très oxygénés qui sont progressivement réduits jusqu'au stade du cholestérol; cela est plus logique que d'admettre une réduction préalable massive suivie d'une réoxydation partielle.

Mais Bloch a trouvé du deutérium dans le prégnandiol éliminé par une femme à laquelle on avait administré du deutérocholestérol. Il semble que la moitié ou le tiers du prégnandiol excrété provienne de la dégradation du cholestérol. Celui-ci est donc le premier construit à partir de corps ayant un faible nombre d'atomes de carbone, et ensuite dégradé en hormones stéroïdes. Il est vraisemblable que les gonado- et corticostimulines hypophysaires jouent un rôle important dans la détermination de la quantité des hormones produites, et même de leur nature, quels que soient les corps qui se trouvent à leur origine dans l'organisme.

Il semble d'autre part, que l'*acide ascorbique* joue un rôle dans la formation des hormones corticostéroïdes. Giroud a montré l'importance de la vitamine C dans l'élaboration de l'activité surrénale. Il note un parallélisme entre certains symptômes du scorbut (apathie, adynamie, œdèmes) et l'insuffisance surrénale; il améliore même le scorbut par l'emploi de la cortine, De plus, il révèle qu'une hypovitaminose C peut s'interpréter comme une déficience surrenalienne plus ou moins accusée; plus la carence en vitamine C progresse, plus le taux des hormones corticales dans le sang et dans les urines diminue; si au contraire, on surcharge l'animal carencé en acide ascorbique, la concentration hormonale redevient normale.

Un autre argument en faveur du rôle de l'acide ascorbique dans la genèse des stéroïdes, a été récemment apporté par Lowenstein et Zwemer. Ces auteurs isolèrent un stéroïde qui, après une légère hydrolyse anaérobie, se scinde en une molécule d'acide ascorbique et une molécule d'une 17-hydroxycorticostérone, très voisine de la corticostérone.

Il apparaît certain (Long, Ludewig et Chanutin) que *l'activité de la cortico-surrénale est fonction de sa teneur en cholestéroï et en acide ascorbique*, mais le mécanisme interne de la synthèse des stéroïdes reste bien imprécis.

On s'est demandé sous quelle forme les stéroïdes existent dans le sang et dans l'urine. Pour Raab, ils seraient chimiquement liés à l'adrénaline dans le sang et dans les tissus,

On pense que certains stéroïdes inactifs représentent les précurseurs, ou au contraire les produits de dégradation des formes actives, et que l'inter-conversion de ces diverses variétés est possible en l'absence des surrénales. Plusieurs chercheurs le confirment.

Le foie, d'autre part, agit de manière très inégale sur les stéroïdes hormonaux ; alors que la corticostérone et la 11-déhydrocorticostérone sont efficaces par voie orale, ce qui indique qu'elles ne sont pas modifiées par leur passage à travers le foie, la désoxycorticostérone est inactive, comme le prouvent les implantations dans le foie, le mésentère, ou la rate, réalisées par Eversole et Bierill. Nous ne savons pas encore quels facteurs chimiques sont responsables de cette action hépatique, mais des expériences ont montré que, in vitro, des fragments de foie sont capables d'inactiver certains stéroïdes, vraisemblablement par action enzymatique.

Le rôle du foie est peut-être une dégradation en composés inactifs, ou une conjugaison qui rend les stéroïdes moins actifs et accroît le taux de leur élimination. On sait que dans certaines affections hépatiques, le taux des stéroïdes libres éliminés est supérieur à la normale, au point que certains auteurs ont voulu, par exemple, faire de l'évaluation du taux des 17-cétostéroïdes un test de mesure de l'activité hépatique (Justin-Besançon et collaborateurs).

En dehors de cette action destructrice du foie, la plupart des stéroïdes sont pratiquement inactifs quand ils sont administrés par voie buccale; par suite d'une absorption particulièrement rapide, et en conséquence d'une destruction et d'une élimination presque immédiates (par les urines et la bile) leur plein effet n'a pas le temps matériel de se réaliser.

Il est possible enfin que *le rein* intervienne directement dans le taux d'élimination des stéroïdes hormonaux par l'existence d'un seuil, personnel à chaque individu. Le taux d'élimination urinaire serait ainsi une résultante du fonctionnement hypophyso-surrénal, de l'état du foie, et du fonctionnement du filtre rénal.

Rôle physiologique du cortex surrénal.

Les premières notions précises concernant la physiologie de la glande cortico-surrénale remontent seulement à une vingtaine d'années. C'est donc un sujet encore en pleine évolution, sur lequel se penchent de nombreux expérimentateurs, au premier rang desquels il faut citer Hans Selye, dont les importants travaux viennent d'apporter des précisions sur le mécanisme d'action des hormones cortico-surrénales.

L'action physiologique de ces hormones peut être étudiée d'une part sur des animaux surrénalectomisés, ou des sujets chez lesquels on note un syndrome d'insuffisance surrénale, et d'autre part, d'après les modifications produites par des injections ou des greffes d'extraits surrénaux.

1° Ablation de la glande, ou insuffisance corticale.

L'*ablation de la cortico-surrénale* peut être réalisée facilement, soit chez des animaux inférieurs (sélaciens) où la médullo-surrénale est anatomiquement séparée de la cortico-surrénale, soit chez des chiens et des chats après destruction élective au thermocautère de la zone corticale, soit enfin par surrénalectomie chez des animaux que l'on équilibre avec de l'adrénaline pour compenser la médullo-surrénale détruite. Après surrénalectomie totale, l'animal se comporte d'abord normalement pendant une durée généralement courte, variable suivant l'espèce, puis entre peu à peu dans un état de prostration, perd l'appétit, maigrit, devient asthénique et adynamique. La tension artérielle s'effondre progressivement et la mort survient inévitablement, en hypothermie et parfois après de violentes crises convulsives.

Dans le *syndrome d'insuffisance surrénale,* plusieurs métabolismes sont atteints :

— *métabolisme de l'eau et des électrolytes.* Il y a une déperdition d'eau dont la conséquence est une concentration sanguine qui se traduit par une viscosité augmentée et un taux d'hémoglobine et de globules rouges relativement élevé. Cette perte de l'eau porte sur la masse sanguine et les liquides interstitiels, donc sur l'eau extra-cellulaire; elle s'accompagne d'une augmentation importante de l'eau urinaire et d'une augmentation de l'eau intra-cellulaire (gonflement des cellules et dilution des composants intra-cellulaires).

Le chlorure de sodium est éliminé par les urines et les selles d'une façon excessive, ce qui entraîne un abaissement de la chlorémie et de la natrémie, avec acidose sanguine par départ du sodium. Parallèlement, le potassium sanguin se trouve augmenté par diminution de l'élimination urinaire du potassium. Pour Kendall, cette hyperkaliémie serait responsable de tous les troubles, et notamment de la myasthénie. Les phosphates, le magnésium s'élèvent légèrement. La calcémie est normale.

— *métabolisme des glucides.* La surrénalectomie entraîne une hypoglycémie avec sensibilité accrue à l'insuline, augmentation de la tolérance aux hydrates de carbone, troubles de la thermogénèse. Verzar constate une diminution de l'absorption intestinale des sucres; il pense que les hormones cortico-surrénales sont les régulateurs de la phosphorylation des sucres au cours de l'absorption intestinale.

— *métabolisme azoté.* L'azote non protéique sanguin est augmenté.

— *métabolisme des lipides.* Diminution des graisses de

réserve et impossibilité de réaliser une surcharge graisseuse hépatique chez des animaux surrénalectomisés.

— *métabolisme du glutathion.* Bouleversement de l'équilibre oxydo-réducteur; le rapport glutathion oxydé/glutathion réduit monte à 0,30 ou 0,40.

— *sensibilité accrue vis-à-vis des infections* (bacille typhique) des intoxications (morphine, histamine), résistance réduite vis-à-vis des agents agressifs (froid, fatigue, rayons-X, hémorragies, traumatismes, brûlures, etc..).

2° Extraits corticaux et hypercorticisme.

Dès 1887, Cornalis essaya de compenser les effets de l'ablation des cortico-surrénales, par des *greffes* de ces glandes. Actuellement, les effets compensateurs sont obtenus par des *extraits corticaux* ou par les hormones isolées à partir de ces extraits. Rappelons que seul jusqu'à maintenant l'acétate de désoxycorticostérone a pu être préparé par synthèse en quantité importante en France.

Les syndromes d'hypercorticisme sont souvent délicats à isoler :

— la virilisation par formation exagérée d'androgènes;

— la féminisation par quantité accrue d'œstrogènes, de progestérone, d'hormone mammotrope;

— le syndrome métabolique de déséquilibre protéique d'Apert-Gallais, avec obésité généralisée, peau résistante, muscles hypertrophiés, os épais;

— l'obésité, les troubles de la glyco-régulation, le développement statural et musculaire, par excès d'hormones agissant sur le métabolisme des sucres, des protéines, des graisses. C'est la base d'un syndrome plus complexe, la maladie de Cushing, dont certains des symptômes s'expliquent

bien par une hyperactivité surrénalienne : hirsutisme et masculinisation de la voix, ostéoporose, vergetures, hypoglycémie, asthénie, tandis que d'autres réclament une intervention d'hormones pathologiques, ou de facteurs hypophysaires ou hypothalamiques.

Classification

Après cet aperçu du rôle général des glandes cortico-surrénales dans l'organisme, nous allons essayer de classer les différentes hormones corticales; pour chaque groupe étudié, nous rappellerons succinctement leur action physiologique particulière.

On peut classer les hormones corticales actives d'après leurs propriétés chimiques et physiologiques.

— *Les corticoïdes sans oxygène en* C_{21} ont une action sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes. Ce sont les «minéralo-corticoïdes », dont font partie la désoxycorticostérone et sans doute les hormones de la fraction amorphe.

— *Les corticoïdes avec un oxygène en* C_{21}, intervenant dans le métabolisme des protéines et des glucides. On peut les appeler les « gluco-protéino-corticoïdes ». La corticostérone, la 11-déhydrocorticostérone et leurs 17-hydroxy-dérivés appartiennent à ce groupe.

— *Les corticoïdes ayant une action hormonale génitale,* tels les 17-cétostéroïdes, l'œstrone, la progestérone.

1° Les minéralo-corticoïdes.

a) *La désoxycorticostérone et la désoxocortisone.* Elles sont définies chimiquement par une fonction cétone en C_3, une chaine latérale céto-alcoolique en C_{17} et, pour la désoxocortisone une fonction oxhydrile rattachée également

au carbone 17. Elles agissent avant tout sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes; rapidement après leur injection à un animal surrénalectomisé, le chlorure de sodium urinaire diminue tandis que le potassium s'élimine rapidement. Peu de temps après, le sodium augmente dans le plasma sanguin, et la kaliémie diminue. La masse sanguine augmente, la tension artérielle s'élève, surtout si on administre simultanément un régime riche en chlorure de sodium et pauvre en potassium. Le métabolisme de l'eau redevient normal par mise en circulation de l'eau intracellulaire qui s'était accumulée en excès après la surrénalectomie.

Si les doses de désoxycorticostérone injectées sont très importantes, on peut même dépasser le stade de l'équilibre normal, et créer de véritables syndromes d'hypersurrénalisme : la tension artérielle dépasse la normale, le cœur, fatigué par un surcroît de travail dû à la grande quantité de sang circulant, peut se dilater, et l'on peut avoir des œdèmes par rétention exagérée d'eau interstitielle. Une administration exagérée des minéralo-corticoïdes peut se traduire également par l'apparition de rhumatismes dont les lésions histologiques sont tout à fait comparables à celles des rhumatismes infectieux, et qui disparaissent très rapidement sous l'action de gluco-corticoïdes tels que la cortisone, ce qui montre l'antagonisme relatif qui existe entre ces deux groupes d'hormones.

Signalons enfin, que la désoxycorticostérone est insuffisante pour maintenir indéfiniment en vie les animaux surrénalectomisés. Ceci est en accord avec le fait qu'il est difficile de traiter les accidents aigus de la maladie d'Addison par la désoxycorticostérone seule, et qu'il est nécessaire d'employer dans ce cas des extraits corticaux totaux.

b) *La fraction amorphe* a une action semblable mais 9 à 10 fois plus forte.

Par quel mécanisme agissent ces minéralo-corticoïdes sur le métabolisme de l'eau et des électrolytes ? Ce phénomène n'est pas complètement élucidé. Certains auteurs pensent qu'ils agissent directement sur l'excrétion rénale en facilitant la réabsorption tubulaire du sodium et du chlore, et en s'opposant à la réabsorption du potassium. Un excès de désoxycorticostérone serait capable de provoquer de la sclérose rénale (SELYE) par son action spécifique directe sur l'activité endocrine du rein : la stimulation des cellules des tubes contournés libère les substances produisant peu à peu la sclérose.

2° LES GLUCO-PROTÉINO-CORTICOIDES.

Ces stéroïdes sont caractérisés par une fonction oxhydrile ou cétone en C_{11}, en plus de la chaine kétolique primaire en C_{17}.

Les principaux sont :

Corticostérone;

11-déhydrocorticostérone;

17-hydroxycorticostérone;

11-déhydro-17-hydroxycorticostérone, ou Cortisone, ou « Composé E » de KENDALL.

Ce sont les 11-Oxycorticostéroïdes, ou hormone protéino-glucidique (LICHTWITZ), ou « hormone sucrée » de la cortico-surrénale (ALBRIGHT).

BRITTON et SILVETTE démontrèrent l'existence de ces corps en constatant, chez l'animal soumis au jeûne, le maintien de la glycémie, et même du glycogène hépatique, et ce, aux dépens des réserves graisseuses puis aux dépens des protides de l'organisme.

De même, l'injection des 11-oxystéroïdes se traduit par :

— un catabolisme protéique : augmentation de l'urée et

de l'acide urique dans les urines, tandis que le taux des γ globulines augmente dans le sang;

— un anabolisme hydrocarboné : augmentation de la glycémie et du glycogène hépatique. L'action sur le métabolisme des sucres se fait au niveau de l'exokinase du foie, en s'opposant, parallèlement à l'hypophyse, à l'action excitatrice de l'insuline;

— une action sur les lipides qui varie, nous le verrons bientôt, selon l'hormone utilisée;

— une légère action sur les électrolytes;

— un rôle protecteur enfin par la libération des anticorps (White et Dougherty) qui proviendraient des ganglions lymphatiques (Harris). On a remarqué, en effet, que l'injection des 11-oxystéroïdes entraînait une disparition des amas lymphoïdes des tissus, en même temps qu'une augmentation du taux des γ- globulines, dont font partie les anticorps.

Action comparée de ces oxystéroïdes :

L'activité des hormones cortico-surrénales dépend, nous l'avons vu, de leur constitution chimique, mais elle est également influencée par l'association des stéroïdes entre eux.

Il semble que les corps qui possèdent en C_{11} une fonction oxhydrile, aient une activité supérieure à ceux qui ont une fonction cétone. De plus, les stéroïdes qui ont un oxydrile en C_{17} semblent avoir une action plus grande sur le catabolisme protéique (Ingle et Kuizenga).

Kendall et Heilman, étudiant l'action de la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone sur la souris, observent une perte de poids portant à la fois sur les graisses et les protéines, tandis qu'avec la 11-déhydrocorticostérone, ils obtiennent

une augmentation de poids, plus accentuée d'ailleurs chez la souris adulte que chez la souris jeune. Si l'on associe la corticostérone à l'une des deux hormones précédentes, le poids diminue avec la première, et augmente faiblement avec la seconde, en provoquant une diminution du taux des protéines, et une augmentation de celui des graisses.

3° Les stéroides génitaux.

a) *Hormones androgéniques.* Ce sont des stéroïdes caractérisés par une fonction cétone en C_{17}, d'où leur nom de 17-cétostéroïdes, et par l'absence de fonction oxygénée en C_{11}. Ces hormones n'ont pas toutes une action androgénique très marquée, elles sont beaucoup moins actives que la testostérone produite par la glande interstitielle; leur caractère ambo-sexuel est plus accentué.

Elles auraient surtout une action favorisante sur l'anabolisme protidique.

b) *Hormones femelles.* L'œstrone et la progestérone traduisent essentiellement l'activité ovarienne, mais peuvent également être des formes de passage dans le métabolisme des autres stéroïdes.

4° L'hormone de repos.

Une hormone mérite une place à part dans cette classification, c'est la «*corticaline*» ou «*hormone de repos*», isolée et étudiée par Mme Medwedewa. L'auteur malheureusement ne donne aucun détail sur la structure de ce composé, dont on ne sait s'il est un corps pur ou un mélange de plusieurs substances d'activité physiologique voisine.

Cette corticaline est obtenue à partir des extraits du cortex surrénal par traitement à l'eau acidulée, suivi d'une précipitation par le stéarate de sodium. La substance isolée

est une véritable hormone, obtenue à partir de cortico-surrénales de bœuf, mouton, porc, etc.. et produisant un effet semblable sur un grand nombre d'autres animaux, chiens, etc. Son activité est donc indépendante de l'espèce animale.

L'action de cette hormone est limitée presque exclusivement au métabolisme des hydrates de carbone. Son indifférence vis-à-vis du métabolisme protéinique est pratiquement totale de même que vis-à-vis du métabolisme de l'eau et des sels minéraux. Injectée à l'animal, cette substance provoque une *hypoglycémie* extrêmement importante (glucose sanguin ramené parfois à l'état de traces), mais ne s'accompagnant jamais de convulsions ou d'autres signes d'intoxication. L'auteur s'est attaché à montrer la différence qui existe entre cette hormone et l'insuline en ce qui concerne d'abord leur origine (on ne trouve jamais de corticaline dans le pancréas ni dans aucun autre organe que le cortex surrénal), puis leur effet hypoglycémiant, celui-ci différant par son intensité et ses conséquences. Le mécanisme d'action peut être ramené à un accroissement de l'anabolisme des hydrates de carbone, sans que le catabolisme de ces derniers soit modifié; on peut estimer, en effet, que si l'hypoglycémie était due à une décomposition ou une oxydation accrue du glucose sanguin, ces phénomènes se traduiraient par la présence de produits de destruction, d'acide lactique et de corps cétoniques; mais on n'a jamais constaté de taux anormalement élevés de ces substances dans le sang, l'urine ou les tissus. La corticaline limite la phase glycolytique du métabolisme des hydrates de carbone. Elle réduit aussi la combustion des sucres, ce qui peut se traduire par la diminution des échanges gazeux, c'est-à-dire une plus faible élimination de gaz carbonique. L'augmentation de la phase synthétique des hydrates de carbone est surtout marquée quand les possibilités de l'organisme sont diminuées, ou que les demandes sont accrues; cela se produit en particulier lors d'une insuffisance surré-

nale ou pendant le travail musculaire. Etudiant successivement le rôle de la corticaline vis-à-vis du métabolisme du glycogène, de l'éther créatine-phosphorique et des hexose-phosphates, l'auteur conclut à une action certaine de cette hormone, qui permet une resynthèse rapide, égale et même souvent supérieure aux pertes consécutives au travail musculaire ou à la surrénalectomie. La corticaline augmente donc la phase réparative du métabolisme des hydrates de carbone pendant le travail musculaire, d'où son utilisation possible dans la prophylaxie de la fatigue (administration simultanée de corticaline et de glucose), et dans la thérapeutique cardiaque, comme facteur facilitant la mise en réserve de phosphate-créatine et d'hexose-phosphates dans le muscle cardiaque.

Ces propriétés font de la corticaline une hormone de lutte contre la fatigue, d'où le nom que lui donne Mme Melwelewa d'*Hormone de repos.*

Nous n'avons pu trouver d'autres précisions ou commentaires sur cette nouvelle hormone, en particulier en ce qui concerne le mécanisme de l'hypoglycémie qu'elle provoque; mais tout en laissant à l'auteur de cette découverte la responsabilité de ses affirmations, il nous a paru intéressant de signaler l'existence et les propriétés thérapeutiques éventuelles de cette hormone de repos.

Y a-t-il une unité hormonale des corticostéroïdes ?

On a beaucoup discuté sur l'existence d'une hormone corticale véritable qui contiendrait à elle seule toutes les propriétés de la glande. On admet généralement que l'unité hormonale n'existe pas; on en trouve argument dans le fait que la structure des glandes surrénales est loin d'être uniforme, et que les différents corticoïdes ne sont pas tous

sécrétés par les cellules d'une même zone. On note, d'autre part, pour les déficiences surrénales, plusieurs symptômes différents et correspondant, tout au moins partiellement, à la prédominance ou au défaut de telle ou telle hormone corticale. Il y a enfin, une différence d'action manifeste entre la désoxycorticostérone et les 11-oxycorticostéroïdes.

Verzar cependant soutenait que la désoxycorticostérone était à elle seule toute l'hormone cortico-surrénale, parce qu'elle contenait toutes les propriétés de la cortine. Mais nous avons vu que la désoxycorticostérone, à cause de son action pratiquement limitée au métabolisme de l'eau et des sels minéraux, est insuffisante pour guérir et maintenir en vie les grands addisoniens; son action est beaucoup plus marquée si on lui adjoint des extraits totaux de la cortico-surrénale. De plus, il n'est pas certain que la désoxycorticostérone soit effectivement présente dans l'organisme, elle n'est peut-être que la forme d'élimination d'une hormone inconnue, d'activité plus considérable, de la même façon que le prégnandiol, biologiquement inactif, n'est qu'un produit de la dégradation de la progestérone, l'hormone de la gestation.

Il faut enfin se souvenir que chaque stéroïde peut voir son action modifiée par association avec un ou plusieurs autres stéroïdes; l'équilibre physiologique dépend probablement de la proportion des différents stéroïdes élaborés par la glande. Il est regrettable que l'on ignore le taux relatif de chacun d'eux dans l'organisme, ainsi que la constitution de la fraction amorphe dont l'activité biologique représente 80 à 90 % de l'activité totale. Il est probable qu'avec les progrès de la biochimie, seront bientôt individualisés d'autres stéroïdes actifs, qui sont vraisemblablement en trop petite quantité, ou sous une forme trop instable, pour pouvoir être identifiés par les méthodes actuelles.

CHAPITRE II

LE SYNDROME NON SPECIFIQUE

Nous ne saurions faire un travail, si incomplet soit-il, sur les hormones cortico-surrénales, sans parler des études extrêmement importantes de REILLY d'une part, et de SELYE de l'autre, relatives aux agressions non spécifiques. Il semble, en effet, que de plus en plus on puisse rattacher un très grand nombre d'affections — près de la moitié des maladies connues — à ces syndromes d'irritation (REILLY) et d'adaptation (SELYE). Les recherches de ces deux auteurs « ont mis en relief le monolithisme des réactions de l'organisme devant les diverses agressions, leur absence de spécifité » (TARDIEU), modifiant et précisant ainsi avec avantage l'ancienne notion de « terrain » souvent employée au hasard.

Le syndrome d'irritation de Reilly.

On peut le mettre en évidence par une expérience simple, l'injection chez le cobaye d'une goutte de solution de crysalbine sous le péritoine pariétal postérieur, au contact

du splanchnique. L'animal meurt en quelques heures avec une congestion intense des viscères, et même des hémorragies diffuses multiples (intestin, rein, poumon, cœur, foie, cerveau); on note aussi des ulcérations gastro-duodénales, des lésions rénales souvent définitives, enfin une atteinte particulièrement importante des organes lymphatiques.

Cette irritation du splanchnique est donc tout à fait différente de l'excitation de ce nerf, se traduisant par une vaso-constriction, et de sa section, qui produit une vaso-dilatation modérée.

L'auteur constate des réactions semblables chez l'animal par irritation du plexus de l'artère rénale, du plexus péri-pharyngé, du plexus de l'artère axillaire, du ganglion stellaire, du ganglion cervical supérieur ou du mésodien-céphale.

Le syndrome d'irritation n'est pas plus spécifique de l'animal utilisé qu'il ne l'est du tronçon nerveux irrité. Il y a seulement une sensibilité particulière à chaque espèce, et même parfois, dans une même espèce, une réaction individuelle plus accusée, chez les femelles gravides, par exemple.

Enfin, le mode d'irritation lui-même est sans grande importance; une ligature ou une faradisation du même nerf ont des effets semblables à celui de la crysalbine. L'action de certaines toxines microbiennes que l'on peut mettre directement en contact avec le nerf, ou faire agir par voie générale, est beaucoup plus marquée, à doses égales, par contact direct, mais les accidents observés, à leur intensité près, sont les mêmes, ce qui semble prouver que les toxines injectées par voie veineuse agissent en venant se fixer sur le système nerveux.

Les travaux de Reilly mettent en évidence le *mécanisme neuro-végétatif* des troubles graves observés en clinique humaine, troubles toujours identiques après des agressions très diverses.

Le syndrome d'adaptation de Selye.

Il nous permet de préciser davantage cette notion de réaction non spécifique. Son auteur, en effet, dans des travaux récents, d'une très grande importance, a défini et classe un grand nombre d'agents d'agression, déterminé les différentes phases du syndrome d'adaptation, étudié les modifications fonctionnelles, métaboliques, anatomo-pathologiques qu'il entraîne, construit enfin une théorie hormonale qui rend compte des principaux phénomènes observés.

Nous citerons d'abord un exemple typique de maladie d'adaptation qui nous permettra de noter certains points communs avec le syndrome d'irritation, en ce qui concerne tant la nature de l'agent agressif, que les réactions de l'organisme. Si l'on injecte dans la patte d'un rat une goutte de formol, il se produit une intense prolifération du tissu conjonctif de ce membre, aboutissant à la formation d'un granulome et d'arthrites très douloureuses; la réaction de défense est presque toute la maladie, car si l'animal est soumis avant l'expérience à des injections de cortisone, qui tendent précisément à éliminer les phénomènes de défense, on constate seulement une réaction locale minime et passagère. Cet exemple montre qu'un agent d'agression peut déterminer une réaction de défense pathologique, tout à fait disproportionnée avec l'intensité de l'agression.

Avant d'étudier le phénomène intime de la maladie de l'adaptation, nous rappellerons quelques DÉFINITIONS :

— *le syndrome général d'adaptation* peut être défini comme la somme des réactions non spécifiques apparaissant après l'action prolongée d'un agent d'agression;

— *ces agents d'agression,* ou agents stressants, ou « *stimuli d'alarme* » peuvent être de nature très diverse : chocs

(traumatique, obstétrical, de posture, nerveux), exercices musculaires, maladies infectieuses, hémorragies, exposition au froid, radium, rayons-X, ultra-violets et ondes courtes, colchicine, œstrogènes de synthèse, jeûne, occlusion temporaire de vaisseaux sanguins, anoxémie relative, brûlures, toxiques, toxines bactériennes;

— *le « stress »*, expression intraduisible en français, est l'ensemble de l'action des stimuli d'agression et des réactions de défense de l'organisme vis-à-vis de cette agression;

— *le choc* est un état de souffrance générale intense, à développement brutal, instantané ou retardé. Le *contre-choc* — parfois difficile à individualiser — traduit la lutte de l'organisme contre « l'agent stressant ».

L'Évolution du syndrome général d'adaptation se fait en plusieurs phases.

Phase d'alarme; elle se traduit dans les 48 heures qui suivent le début de l'action prolongée d'un stimuli d'alarme par une diminution notable de la résistance de l'animal; celui-ci paraît être en mauvaise condition, immobile, le poil laid. C'est la « phase de choc » caractérisée par un ensemble de phénomènes passifs, de souffrance : brève hypertension suivie d'hypotension artérielle, hypo- puis hyperthermie, diminution du métabolisme de base, hyperazotémie, baisse de la chlorémie, augmentation de la kaliémie par décharge du potassium tissulaire dans le sang, diminution du volume sanguin. On constate aussi parfois l'apparition rapide d'ulcères gastro-duodénaux, de congestion et d'œdème pulmonaires, de néphrite albuminurique. La «phase de contre-choc» ou phase active de lutte contre le choc, est quelquefois confondue avec la précédente; la résistance de l'animal augmente, le chlorure sanguin remonte, le volume sanguin redevient à peu près normal.

Phase de résistance; si l'action toxique continue, tout rentre dans l'ordre, tandis que se développe une résistance considérable au stimulus spécifique, avec une diminution très marquée vis-à-vis des autres stimuli.

Phase d'épuisement; au bout de plusieurs semaines de l'action continue du même agent d'agression, l'adaptation acquise dans la phase précédente disparaît et un stimulus faible peut alors entraîner la mort de l'animal, avec retour des symptômes d'alarme.

Les MODIFICATIONS apportées à l'organisme sont de natures très diverses. Elles ont été étudiées par SELYE avec un soin remarquable; nous nous contenterons de signaler très rapidement les plus importantes :

— *Modifications fonctionnelles :* accélération des temps de coagulation (hyperproduction de plaquettes sanguines) et de saignement (la rate libère une quantité importante de splénine sous l'action de la cortine mise en liberté).

La pression sanguine augmente au début, pendant une courte période, peut-être à la suite d'une décharge d'adrénaline, puis s'abaisse de façon prolongée.

L'absorption de certaines substances ne traversant pas normalement l'épithélium intestinal (adrénaline, histamine) peut être expliquée par la présence d'érosions intestinales.

On note d'autres manifestations fonctionnelles moins évidentes : tachycardie, transpiration, vaso-constriction périphérique, stupeur, immobilité papillaire.

— *Modifications métaboliques :* nous avons déjà signalé une hypothermie (choc) suivie d'une hyperthermie qui serait un indice de la phase de contre-choc :

le métabolisme basal est abaissé par augmentation du quotient respiratoire (phase de choc);

la glycémie augmente pendant le choc, puis diminue pour remonter enfin pendant la phase de contre-choc par suite de l'augmentation de la glycogénèse; celle-ci est due à la production de gluco-corticoïdes, signant ainsi une réponse favorable de l'organisme;

azote total, urée, acide urique, polypeptides sont augmentés;

acide lactique et corps cétoniques sont élevés avec certains stimuli (R-X, travail musculaire);

chlorémie et natrémie sont abaissées, tandis que la kaliémie est augmentée;

on note des dépôts de graisse dans le foie, peut-être par simple transfert des cellules adipeuses du tissu osseux.

— *Modifications anatomo-pathologiques :* certains organes sont très modifiés :

le cortex surrénal est augmenté de volume, les cellules s'hypertrophient, avec perte des granules lipidiques;

le thymus subit une involution très marquée avec pycnose nucléaire, et disparition complète des thymocytes phagocytés par des macrophages. Les glanglions lymphatiques et la rate subissent des transformations identiques, mais moins rapides;

l'involution des acinis du pancréas est très nette, sauf dans les cellules qui entourent les ilôts de LANGHERANS;

le lobe antérieur de l'hypophyse s'hypertrophie et perd ses granulations éosinophiles. La zone intermédiaire présente souvent des signes d'invasion basophile;

la thyroïde subit elle aussi une atrophie et une involution, de même que les glandes génitales, par suite du changement d'aiguillage dans la production des hormones hypophysaires; il semble, en effet, que l'hypophyse, dans les cas

urgents, élabore une plus grande quantité d'hormones surrénotropes indispensables, aux dépens des hormones gonadotropes.

Nous avons déjà signalé les ulcères gastro-duodénaux, l'hyperhémie et l'œdème pulmonaires, enfin les lésions rénales, très diverses dans leur nature et la date de leur apparition, mais se traduisant le plus souvent pendant les phases de résistance et d'épuisement par une néphro-sclérose ou une néphrite aiguë, accompagnées d'hypertension maligne, d'albuminurie et de nodosités péri-artérielles et cardiaques.

Les interprétations théoriques. Il serait extrêmement intéressant de reprendre les différentes théories qui ont la prétention d'expliquer les phénomènes du choc ou ceux de l'adaptation, tout en analysant le cheminement de la pensée des chercheurs. Mais cette étude nous entraînerait trop loin, car les théories sont innombrables, aussi nombreuses que les manifestations du syndrome d'adaptation qui leur servent de point de départ. C'est ainsi que, dans les hypothèses concernant *la phase de choc*, on note une théorie de la défaillance circulatoire, une théorie de la déshydratation et de l'hémo-concentration, une dizaine de théories de l'intoxication endogène par libération d'histamine, ou d'adénosine, ou d'acétylcholine, de leucotoxine, de nécrosine, de potassium..., une théorie de la perturbation nerveuse, de la perturbation thermique, de l'hypochlorémie, de la carence, de l'acapnie,etc... Les essais d'explication concernant *le syndrome général d'adaptation*, sont moins nombreux, sans doute parce que cette notion est de connaissance plus récente, peut-être aussi parce que Selye en a donné d'emblée une explication hormonale satisfaisante. C'est seulement sur cette théorie concernant les inter-relations fonctionnelles, principalement hormonales, mises en

jeu pendant le syndrome général d'adaptation, que nous rappellerons quelques précisions.

Selye se base, d'une part, sur les modifications anatomo-pathologiques des glandes endocrines, d'autre part, sur l'action de certaines glandes sur le phénomène d'adaptation.

L'hypophysectomie et la surrénalectomie rendent la phase de choc plus sévère et empêchent le contre-choc, en supprimant l'involution du thymus et en réduisant celle des autres organes;

— l'hypophysectomie empêche l'hypertrophie cortico-surrénale;

— l'administration d'hormones corticales à hautes doses augmente la résistance et favorise l'involution du thymus et des ganglions; les extraits ante-hypophysaires ont une action semblable, ainsi que la testostérone.

Ces constatations prouvent le rôle essentiel du système endocrinien, et permettent à Selye de construire la théorie suivante : le stimulus d'agression agit directement sur l'hypophyse (par une voie encore inconnue), qui augmente la production d'hormone corticotrope aux dépens des autres stimulines hypophysaires. Cette décharge de corticotrophine agit sur le cortex surrénal qui libère à son tour les minéralo-et glyco-corticoïdes. Ceux-ci ont une action directe sur la survivance, le métabolisme des hydrates de carbone, des protéines, des sels minéraux, l'involution du thymus et des organes lymphoïdes. C'est de l'ensemble de ces actions que résulte une augmentation de la résistance de l'individu.

C'est donc sur un *mécanisme humoral* que Selye base l'explication physio-pathologique des troubles observés, et ceci constraste avec le mécanisme neuro-végétatif invoqué

par Reilly pour des agressions voisines. En réalité, les agressions sont différentes; alors que le syndrome d'adaptation est le fait « d'agressions répétées mais non immédiatement mortelles », le syndrome d'irritation est la conséquence d'une « agression unique aboutissant le plus souvent à la mort à brève échéance ». Reilly étudie surtout les troubles communément observés dans les maladies très rapidement malignes pour lesquelles seul un mécanisme neuro-végétatif paraît pouvoir être mis en cause; c'est la phase de choc non suivie de la phase de contre-choc; pendant cette réaction violente, il n'y a encore guère de réactions hormonales, ce qui rend cette phase grave ou mortelle. Il est possible, en résumé, que le syndrome d'adaptation de Selye soit en quelque sorte le prolongement d'un syndrome d'irritation peu grave, peu malin, qui n'a pas évolué directement vers la mort, et qui permet l'installation de la phase de contre-choc amenant avec elle les réactions hormonales de défense et permettant une évolution favorable.

Certes, la notion de syndrome non spécifique n'est pas encore près de tout expliquer en pathologie humaine. Elle est basée sur une expérimentation rigoureuse, mais on sait quelles divergences opposent expérimentateurs et cliniciens quand il s'agit de reporter à l'homme les résultats acquis sur les animaux. On doit dire, cependant, que ces théories nouvelles, qui ont déjà reçu de nombreuses confirmations, permettent d'expliquer certains faits cliniques jusqu'ici inexplicables; elles laissent entrevoir, enfin, des progrès thérapeutiques rapides tant par les médicaments nouveaux dont elle guide l'emploi (A.C.T.H., cortisone, désoxycorticostérone) que par la modification des traitements de choc et de désensibilisation, et des traitements diététiques, en particulier en ce qui concerne les affections cardio-vasculatres et rénales.

CHAPITRE III

MESURE DE L'ACTIVITE

DE LA GLANDE CORTICO-SURRENALE

Parmi les nombreux procédés d'exploration de l'activité cortico-surrénale, presque tous d'acquisition récente, nous avons séparé pour les différents groupes d'hormones cortico-surrénales, les méthodes d'appréciation indirecte, et les méthodes de dosage direct. Toutes ne sont pas directement comparables entre elles quant à leurs résultats, car elles s'adressent à des activités endocriniennes parfois très différentes : c'est ainsi que les tests physiologiques d'utilisation des hydrates de carbone paraissent spécifiques de la détermination des gluco-corticoïdes, tandis que ceux de survivance et de croissance semblent mesurer, en outre, l'activité des minéralo-corticoïdes, et que certains autres, enfin, ne s'adressent qu'à une fonction accessoire du cortex surrénal, ou même peut-être à des stimulines hypophysaires.

I. — APPRECIATIONS INDIRECTES

Nous pouvons classer ces méthodes dans les groupes suivants :

1° les tests physiologiques;

2° les mesures physico-chimiques;

3° les épreuves fonctionnelles.

1° Les tests physiologiques.

Parmi les nombreux tests physiologiques proposés, nous citerons seulement :

— Test de la fonction rénale chez le chien surrénalectomisé : Pfiffner, Swingle et Wars (1934).

— Test de la rétention du sodium chez le chien normal : Hartman, Lewis et Thatcher (1941).

— Test de la rétention du sodium chez le chien normal, modifié par l'emploi du radio-sodium : Murphy et Dorfman (1947).

— Test d'excrétion du potassium chez des animaux normaux : West (1942).

— *Test de semi-contraction des mélanophores des écailles de carpe :* Giroud, Santa et Martinet (1939). Ces auteurs étudiant la contraction des cellules pigmentaires de l'écaille isolée du Cyprinus Carpio, constatent que ces phénomènes de contraction peuvent être produits par plusieurs facteurs :

contraction :

sous l'action de l'hormone hypophysaire mélanophoro-dilatatrice;

sous l'action de l'adrénaline.

La contraction est rapide et totale (« tout ou rien »).

semi-contraction sous l'action de l'hormone corticosurrénale; lente et partielle, jamais complète.

dilatation sous l'action d'extraits des autres organes : foie, rate, ganglions, reins, ovaires, testicules, pancréas, hypophyse, cerveau, muscle.

Pour Giroud, la *semi-contraction* est donc spécifique de l'hormone corticale. Elle est notamment produite par la désoxycorticostérone et son acétate alors que le cholestérol, la testostérone, la progestérone, l'œstradiol ne la provoquent pas. Les auteurs préparent les extraits corticaux à partir de surrénales congelées à la neige carbonique dont un fragment, 1 milligramme par exemple, est broyé dans du sérum salé à 7 pour mille. Après centrifugation et filtration, on cherche par dilutions successives (1/30.000, 1/50.000, 1/100.000e) le seuil de contraction, en utilisant comme appareil de lecture, soit le microcospe, soit le photomètre; dans ce cas on détermine le seuil au-dessus duquel l'opacité de l'écran formé par les mélanophores ne fait plus varier la cellule photoélectrique. La lecture est pratiquée au bout de 10 à 15 minutes.

Ce test a été critiqué par plusieurs auteurs, notamment Riser qui pense que cette méthode ne doit pas être utilisée pour la caractérisation et le dosage de l'hormone corticosurrénale, en raison de son manque de spécificité. Nous nous rallions à cette opinion, car les essais que nous avons pratiquée nous-même, avec la technique de Giroud, ne nous ont guère donné satisfaction.

— On a proposé encore plusieurs tests mesurant la résistance accrue aux intoxications, aux poisons, aux chocs : Eversole, Gaunt et Kendall (1942), Elmadjian et Pincus (1944), Feil et Dorfman (1945), Lewis et Page (1946).

2° Les mesures physico-chimiques.

Elles intéressent surtout le métabolisme de l'eau, certaines conditions de synthèse des hormones corticales, et quelques conséquences de leur déficit dans l'organisme. Chacune ne teste qu'une partie de l'activité surrénale, et ne peut par conséquent donner une opinion d'ensemble sur le fonctionnement si complexe du cortex.

— *Mesure de la concentration sanguine.*

Nous avons vu que l'insuffisance surrénale se traduit par une diminution de volume des liquides plasmatique et interstitiel. On peut en conséquence utiliser les méthodes de mesure de la *masse sanguine* et des liquides extra-cellulaires, en remarquant bien entendu que ces tests n'ont rien de spécifique.

Les épreuves au Rouge Congo, au Bleu de Chicago, et au Rhodanate de Sodium, sont classiques et de réalisation aisée. Mentionnons encore une technique plus récente de la mesure de la masse sanguine, due à Poullain et Piette : les auteurs font une injection intraveineuse lente de 5 cm^3 de polyvinylpyrrolidone, ou « subtosan », à 25 % dilué avec 15 cm^3 de sérum physiologique; on dose ensuite cette substance dans le plasma 10 minutes après l'injection, par réaction colorée avec une solution iodo-iodurée. Le subtosan a la propriété de ne s'éliminer que très lentement à travers le filtre rénal, et l'on estime qu'en 10 minutes la quantité éliminée est pratiquement nulle.

Au lieu de mesurer la diminution des liquides plasmatique et interstitiel, on peut s'attacher à mettre en évidence l'*hémo-concentration* qui en est en quelque sorte la conséquense. Numération des globules rouges et volume globulaire, taux d'hémoglobine sont augmentés, cependant que l'on observe parfois une leucopénie relative particulièrement importante dans les cas graves (Dougherty). La vis-

cosité sanguine s'élève : sa mesure au viscosimètre de Hess peut donner un indice de 5, 6, ou même supérieur.

Fuente-Hita note une diminution de la *vitesse de sédimentation* des hématies en tubes inclinés à 45°. C'est là un phénomène assez remarquable car cette épreuve, utilisée en général pour déterminer le caractère évolutif de certaines affections rhumatismales et tuberculeuses, subit dans tous les cas pathologiques une augmentation, parfois considérable. C'est également un accroissement de la vitesse de sédimentation globulaire qui a été signalée dans les maladies cachectisantes en évolution : cirrhoses hépatiques, anémies, maladies infectieuses aiguës, cancers. Fuente-Hita signale au contraire un taux diminué ou au plus normal de cette épreuve en cas d'insuffisance surrénale ou de cancer au début (dans beaucoup de cas de cancer, la déchéance surrénale serait d'après lui une cause prédisposante).

— *Dosage du Cholestérol et de l'acide ascorbique*, qui sont à la base de la synthèse des corticostéroïdes dans les cellules surrénales. Les méthodes de dosage sont trop connues pour que nous insistions à leur sujet.

— *Dosage de la glycémie*, presque toujours abaissée chez les addisoniens, et surtout *épreuve d'hyperglycémie provoquée*, donnant également dans la maladie d'Addison une courbe étalée, écrasée, avec une hyperglycémie courte et une hypoglycémie durable et profonde.

— *Le bilan azoté* peut être étudié par la détermination de l'azotémie, le taux des polypeptides, et surtout de l'acide urique et des *acides aminés libres dans l'urine*. Ferreiro, en effet, a montré récemment que l'insuffisance surrénale déterminait l'apparition dans les urines d'acides aminés à fonction phénol libre, que l'on peut mettre facilement en évidence par la *réaction de* Millon. La technique

en est très simple il suffit d'ajouter quelques gouttes du réactif de Millon à 2 cm³ d'urine déféquée (acétate neutre de plomb à 10 %); on chauffe sans porter à l'ébullition pour éviter une réaction xanthoprotéique, et on obtient un précipité et une couleur rouges si l'urine contenait des acides aminés phénoliques libres. La réaction est donnée par la tyrosine, l'acide parahydroxyphénylpyruvique, l'acide parahydroxyphényllactique et quelques autres. Bien entendu, il est nécessaire d'avoir vérifié auparavant l'intégrité du parenchyme hépatique, par les méthodes habituelles, car une insuffisance hépatique grave peut provoquer également une libération d'acides aminés en même temps qu'une augmentation du taux des polypeptides sanguins.

Ferrero a étudié cette technique chez des addisoniens : pour ces malades, un traitement à la désoxycorticostérone négativerait dans les urines la réaction de Millon : une ingestion de cinq mgr. de tyrosine en ramènerait par contre pendant 36 heures la positivité. Chez des sujets normaux, une telle dose de tyrosine n'entraîne aucune élimination d'acides aminés.

3° Les épreuves fonctionnelles.

Elles permettent d'apprécier particulièrement le métabolisme des sels minéraux.

Durant de nombreuses années, l'exploration de la glande cortico-surrénale a reposé sur les seules données du taux des électrolytes : chlore, sodium, potassium. On sait que dans la maladie d'Addison, chlorémie et natrémie sont abaissées, tandis que la kaliémie est élevée. On peut également mesurer l'élimination urinaire de ces éléments.

Certaines tumeurs du cortex surrénal (Kepler) ont donné des résultats opposés, traduisant ainsi une hyperactivité corticale.

Malheureusement ces dosages sont souvent décevants. Aussi a-t-on essayé d'apporter certaines améliorations ayant pour but d'exagérer l'écart pathologique. Parmi celles-ci nous retiendrons trois tests :

— *Test de* Cutler-Wilder-Power : dosage du chlore, du sodium, du potassium sanguins après trois ou quatre jours d'un régime spécial pauvre en chlorure de sodium. Ce test a l'inconvénient d'être dangereux chez les addisoniens.

— *Test de tolérance au potassium :* injection de 20 mgr. de potassium par kgr. de poids corporel, provoquant une hyperkaliémie passagère (durant une à deux heures) chez les hyposurrénaliens.

— *Test de* Robinson, Power et Kepler *:* test comprenant deux épreuves successives, la première explorant l'élimination de l'eau, la seconde les clearances des chlorures et de l'urée. Nous donnerons quelques détails sur ce test qui jouit actuellement d'une grande faveur en Amérique, et qui mériterait d'être plus fréquemment utilisé.

Pendant 24 h. le sujet prend des repas normaux mais sans sel, puis reste à jeun le soir à partir de 20 h. On recueille séparément les urines de la nuit (de 22 h. 30 à 7 h. 30), et les urines horaires du matin, après avoir fait absorber de 8 h. 30 à 9 h. 15 une quantité importante d'eau (20 cm^3 par kilogramme de poids corporel).

Si l'un quelconque des échantillons horaires diurnes excède le volume de l'émission nocturne, le test est considéré comme négatif, éliminant ainsi une insuffisance surrénale.

Sinon, on pratique la deuxième épreuve, en effectuant les dosages des chlorures et de l'urée dans les urines et le plasma. On exprime tous ces résultats en milligrammes pour

cent. On établit ensuite la formule conventionnelle suivante :

$$\frac{\text{urée urinaire}}{\text{urée plasmatique}} \times \frac{\text{chlore plasmatique}}{\text{chlore urinaire}} \times \frac{\text{volume horaire diurne max.}}{\text{volume urinaire nocturne}}$$

Le coefficient obtenu doit être supérieur à 30 chez les sujets normaux; s'il est inférieur à 25, il signe une insuffisance corticale.

Ce test de Robinson voit peut-être ses résultats faussés chez les hépatiques et chez les rénaux. De même chez les hyperthyroïdiens, Kowalewski, Rutman et Cebula mettent en évidence quelques erreurs dues à la fréquence des altérations hépatiques, ainsi que chez les vieillards, souvent atteints de cette polyurie clinostatique que l'on rencontre chez les rénaux, les scléreux, les cardiaques.

— *Test de* Conn, ou étude de la composition des électrolytes de la sueur. Cette épreuve originale consiste à déterminer le taux de chlore et de sodium éliminés par la sueur après exposition en atmosphère chaude et humide (95° F., environ 37° C., et 90 % d'humidité relative) d'un sujet, en repos depuis 2 heures. La sueur est collectée dans des gants de caoutchouc (mains et avant-bras) ou par des tampons de coton hydrophile, exactement tarés au préalable, maintenus par des membranes de caoutchouc étanches. Après pesée, lavages par des quantités connues d'eau distillée avec plusieurs expressions pour bien homogénéiser les électrolytes dans les liquides de lavage, les tampons de coton sont desséchés à l'étuve et à nouveau pesés; parallèlement on dose le chlore et le sodium dans les liquides. L'auteur estime que l'erreur des mesures est inférieure à 1%

Chez les sujets normaux soumis à un traitement par la désoxycorticostérone ou l'hormone adrénocorticotrope (A. C.T.H.), on note une nette diminution du sodium et du chlore, ce qui en confirme la grosse rétention rénale, et une

augmentation de l'élimination du potassium. Il y a, d'autre part, une modification du rapport sodium/chlore, les tubes sudoripares réabsorbant plus de sodium que de chlore.

Chez les addisoniens au contraire, les taux de chlore et de sodium sont très élevés et peuvent être ramenés à la normale sous l'action d'un traitement par la désoxycorticostérone. L'auteur utilise ce test pour contrôler la valeur et l'efficacité d'un traitement.

Dans plusieurs cas d'hyperfonctionnement surrénal, (maladie de Cushing, carcinomes du cortex) les taux sont très bas, légèrement modifiés parfois par un traitement par les Rayons-X.

Conn fait de cette épreuve non seulement un moyen de déterminer l'activité cortico-surrénale, mais un procédé relativement simple pour suivre l'efficacité d'un traitement par la désoxycorticostérone chez les addisoniens. L'intérêt de ce test semble résider dans le fait qu'il donne des renseignements valables aussi bien dans le cas d'hypercorticalisme que dans le cas d'insuffisance surrénale; il semble enfin que les conditions dans lesquelles se pratique cette épreuve soit d'une inocuité absolue pour les malades.

— *L'épreuve de* Thorn. Ce test, dû à Thorn, Forsham, G. Prunty et G. Hills, est un mode d'exploration du couple hypophyso-surrénal; il étudie la réactivité hypophyso-surrénale, c'est-à-dire, la plus ou moins grande facilité de l'organisme à s'adapter à l'agression, au « stress ». Les auteurs provoquent l'excitation des glandes surrénales par injection de leur stimuline hypophysaire, *l'hormone corticotrope* ou A.C.T.H., isolée par Mote, et qui joue le même rôle vis-à-vis des surrénales que la sécrétine vis-à-vis du pancréas. L'injection d'A.C.T.H. provoque une plus grande élimination de corticostéroïdes, cependant que l'éosinophilie sanguine est abaissée, et l'uricémie augmentée. Les

phénomènes observés sont particulièrement importants 4 heures environ après l'injection d'hormone corticotrope.

La technique utilisée est la suivante :

— à 6 h. du matin, le sujet boit 200 cm^3 d'eau (il est à jeun depuis la veille au soir 20 h.); au même moment on recueille les urines et on pratique un prélèvement de sang pour la numération des éosinophiles;

— à 8 h. nouvelle absorption de 200 cm^3 d'eau, également suivie d'une miction; sur les urines, on dose alors l'acide urique et la créatinine. On pratique à ce moment l'injection intramusculaire de 25 mgr. d'A.C.T.H.; on observe généralement dans les minutes qui suivent, une pâleur des téguments, des crampes intestinales, traduisant une tendance lypothymique passagère et sans gravité;

— à 10 h. on donne pour la dernière fois 200 cm^3 d'eau;

— de 9 h. à 12 h. on recueille toutes les urines émises, sur lesquelles on dose l'acide urique et la créatinine;

— à 12 h. enfin, on pratique une numération des éosinophiles.

La détermination de l'éosinophilie sanguine se fait par dilution du sang dans des proportions convenables avec un liquide colorant électivement les éosinophiles en rouge foncé. La numération se pratique dans des cellules spéciales à chambre profonde.

L'interprétation du test est donc basée :

— sur l'*éosinophilie* : une chute d'au moins 50 % est un indice certain d'insuffisance surrénale. Les auteurs considèrent cette mesure comme très sensible et pratiquement sans cause d'erreur (à l'exception de certains états allergiques où la production des éosinophiles dépasse leur destruction périphérique);

— sur l'*uricémie* : l'augmentation de l'acide urique, ex-

primée par le rapport acide urique/créatinine, doit être d'au-moins 50 % ; les causes d'erreur sont ici plus nombreuses, une augmentation du taux de l'acide urique pouvant être due à une hyperactivité surrénale, à une diminution de capacité de la filtration rénale, enfin à une hyperproduction d'acide urique (goutte, leucémie).

Il est nécessaire de comparer les deux résultats.

Une insuffisance hypophysaire n'entraîne aucune modification après 4 h.

L'insuffisance surrénale se traduit par des réponses faibles, incomplètes, perturbées, et l'on admet que le degré des modifications est proportionnel à la sévérité de l'affection.

Pour Thorn, comme pour Selye et ses collaborateurs, les modifications étudiées dans l'épreuve ainsi conduite, sont attribuées à l'activité des 11-oxycorticostéroïdes. Le mécanisme d'action de l'A.C.T.H. est obscur. Selye le rapporte à une action enzymatique réglant la croissance et le fonctionnement des cellules corticales; il ne semble pas que l'A.C.T.H. agisse sur aucun autre tissu que le tissu cortico-surrénal. Pour Coste, les phénomènes observés seraient dus à l'action catabolique des 11-oxycorticostéroïdes, qui se produirait surtout aux dépens des protéines du tissu lymphoïde des zones ganglionnaires et du thymus, ce qui explique une élimination urique augmentée et une diminution des éléments blancs circulant.

Cette épreuve est intéressante, car elle permet de mettre en évidence une insuffisance surrénale non seulement chez des sujets qui semblent être effectivement des surrénaliens, mais même chez certains malades dont la séméiologie est bien moins précise.

Mais il est presque impossible de réaliser actuellement ce test en France, par suite de la rareté pratiquement absolue de l'hormone corticotrope. Aussi s'est-on attaché à en modifier la technique. Pour cela, on a eu recours à une solution proposée par THORN lui-même. Cette modification consiste à faire produire l'A.C.T.H. par le sujet lui-même sous l'influence d'une injection d'*adrénaline*. L'action de celle-ci peut s'expliquer par trois mécanismes.

— action directe sur l'antéhypophyse, provoquant une libération d'A.C.T.H.;

— abaissement du taux d'hormone corticale dans le sang, amenant par réaction une libération d'A.C.T.H.;

— action directe sur le cortex surrénal et sécrétion immédiate de corticostéroïdes.

L'injection d'adrénaline est pratiquée par perfusion lente (en une heure) de 1,5 mgr. d'adrénaline diluée dans 200 cm^3 de sérum physiologique.

Quelle valeur peut-on attribuer à ce « test à l'adrénaline » ? Il est difficile de répondre avec précision. On peut regretter cependant que nous ignorions le mode d'action exact de cette substance, et le mécanisme de libération des corticostéroïdes. Il faut craindre, en outre, que les rapports entre l'injection d'adrénaline — hormone de la médullo-surrénale — et la sécrétion des corticoïdes — hormones de la cortico-surrénale — ne soient faussés par le fait de certains antagonismes qui existent entre les deux glandes, en ce qui concerne la régulation de la tension artérielle, ou celle du taux de glycémie, par exemple. Il peut paraître illogique d'explorer le fonctionnement d'une glande à la faveur d'un bouleversement produit par l'administration d'une substance qui tend à en perturber l'action.

Plus récemment enfin, PERRAULT a proposé de remplacer l'adrénaline par un de ses dérivés, l'*adrénochrome*, injecté par voie intramusculaire à la dose de 1/2 mgr. en solution aqueuse. Les phénomènes observés sont tout à fait comparables à ceux du test de THORN. Les auteurs considèrent cette méthode comme une bonne épreuve de la résistance de l'organisme, un « test de réactivité » dans un grand nombre d'affections, lui prêtant à la fois une valeur diagnostique (le test se négativerait quelques jours avant la mort dans certaines maladies) et thérapeutique (ce test étant par lui-même un stimulant hypophyso-surrénal, et montrant d'autre part l'état du couple hypophyse-cortex surrénal).

On peut faire à cette méthode les critiques que nous venons d'indiquer à propos du test à l'adrénaline. Citons la conclusion d'une étude récente de COSTE et ses collaborateurs : « il faut faire toutes réserves quant à la valeur du « test de THORN, adrénaline-intramusculaire pour le dia- « gnostic des affections surrénales ».

Nous nous proposons d'ailleurs, dans un travail ultérieur, de publier les résultats de dosages des corticostéroïdes pratiqués systématiquement avant et après injection d'adrénochrome chez des sujets sains et chez des insuffisants surrénaux; nous estimons en effet qu'il est préférable de doser directement les hormones corticales éliminées avant et après injection stimulante, plutôt que de déduire l'action de celle-ci des mesures indirectes telles que l'appréciation de l'éosinophilie et le dosage de l'uricémie.

II. — DOSAGES DIRECTS

C'est l'évaluation directe du taux des hormones cortico-surrénales dans le sang, l'urine ou les tissus. On peut penser, a priori, que la détermination de ce taux hormonal doit correspondre à l'activité de la glande, comme cela paraît être le cas pour d'autres explorations hormonales, telles que la folliculinurie et la prégnandiolurie, qui traduisent le fonctionnement de l'ovaire. Il faut cependant faire des réserves en ce qui concerne la correspondance exacte entre les résultats des dosages et l'activité réelle du cortex, car les corps dosés, tant par les procédés physiologiques que par les procédés chimiques, ne sont pas nécessairement — nous l'avons déjà dit — les produits réellement synthétisés dans les cellules surrénales, et peuvent n'être que le stade, terminal ou intermédiaire, du métabolisme de ces substances dans l'organisme. Mais si les hormones dosées, dans l'urine par exemple, ne sont que des formes d'élimination différenciées des hormones corticales originelles, il est cependant logique de croire qu'il existe une proportionnalité directe entre les chiffres trouvés et les hormones sécrétées. Cela est d'ailleurs confirmé par ce que l'on sait des principaux syndromes d'hyper- ou d'hypo-surrénalisme, où l'on retrouve des taux anormalement élevés ou abaissés.

1° Les tests physiologiques.

Nous avons essayé de classer les innombrables méthodes proposées pour apprécier l'activité physiologique d'extraits cortico-surrénaux, ou d'extraits urinaires ou tissulaires, d'après les fonctions de l'organisme qu'elles sollicitent. Parmi les procédés que nous indiquerons, il en est peu qui

ne soient abandonnés, à cause de leur manque de spécificité, des difficultés techniques qu'ils soulèvent, ou enfin d'une fidélité insuffisante. Nous ne ferons que rappeler ces différentes méthodes, nous réservant d'insister sur trois ou quatre tests encore pratiqués et qui présentent un intérêt certain.

1) — *Les tests de survivance, de croissance, de résistance au froid.*

— Test de survivance : chez le chien : Swingle et Pfiffner (1932) ; chez le rat : Kutz (1931), Grollman et Firor (1933).

— Test de survivance et de croissance : Cartland et Kuizenga (1943).

— Test de croissance : Grollman (1941).

— *Test de résistance au froid* : Selye et Schenker (1938). Des rats ayant subi un surrénalectomie bilatérale depuis 12 à 24 h., et soumis au jeûne complet depuis l'intervention, sont placés dans une glacière, à la température de 2 à 5°. La préparation à tester est administrée par voie sous-cutanée, dissoute dans 0,2 cm^3 d'huile; les injections sont réparties sur 3 h. Des animaux témoins meurent en général entre la 6e et la 10e heures.

Les auteurs définissent une unité, qui est la dose minima capable de maintenir en vie les deux tiers des animaux traités, pendant que succombent les deux tiers des animaux témoins.

Ce test rapide est utile pour déceler de très petites quantités d'hormones cortico-surrénales dans les tissus ou les liquides de l'organisme.

— Test de résistance au froid modifié par Tyslowitz et Astwood (1942), par A. Ross (1943), enfin par Dorfman, Shipley, Schiller et Horwitt (1946), qui apportent quel-

ques perfectionnements à la méthode, et lui donnent une plus grande rigueur, notamment par l'emploi de souris impubères surrénalectomisées.

Par ce procédé l'échelle d'activité des gluco-corticoïdes s'établit comme suit.

17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone	1
11-déhydrocorticostérone	1/3
Corticostérone	1/10
Désoxycorticostérone	1/13

2) — *Les tests d'utilisation et de fixation des hydrates de carbone.*

Test du glycogène hépatique, dû à Reinecke et Kendall (1942), Olson, Thayer et Kopp (1944), Eggleston, Johnston et Dobriner (1946), Dorfman, Ross et Shipley (1946) Venning, Kazmin et Bell (1946).

Ce test s'appuie sur le maintien, par les hormones corticales, du taux du glycogène du foie chez les rats surrénalectomisés et soumis au jeûne. Il est 25 à 60 fois plus sensible que les tests précédemment utilisés.

Eggleston et ses collaborateurs proposent plusieurs méthodes très sensibles :

— une méthode par titration : on détermine la quantité d'hormone nécessaire pour maintenir chez la souris le glycogène hépatique à un taux de 0,7 à 1,3 mgr. pour 10 gr. de poids corporel;

— une autre méthode où l'activité de l'extrait étudié est comparée directement avec celle d'une quantité connue du Composé E de Kendall;

— on peut enfin remplacer les mesures du glycogène hépatique par celles de sucres fermentescibles, ce qui augmente encore la précision de la technique.

Avec Dorfman, Ross et Shipley, le mode opératoire se précise et devient plus rigoureux; l'animal utilisé est la souris, de 18 à 26 gr., surrénalectomisée bilatéralement par voie lombaire; aussitôt après l'intervention, on pratique une injection de 0,25 cm^3 d'extrait cortical total. Les animaux sont mis au régime pendant 4 jours (lait et sérum physiologique), puis reçoivent l'extrait cortical testé, dissous dans 0,05 cm^3 d'huile de sésame; on pratique 7 injections à 1 h. d'intervalle, on pèse les animaux et on les sacrifie. On enlève le foie, on le traite par la potasse au tiers après 20 minutes d'agitation au bain-marie bouillant, on ajoute de l'alcool et porte de nouveau au bain-marie. On décante les tubes, on les laisse égoutter une nuit et on ajoute de l'acide sulfurique normal, pour hydrolyser le glycogène (au bain-marie pendant 2 à 3 heures). Après refroidissement, on neutralise avec une lessive de soude normale, et on dose le glucose par la méthode de Somogyi. Les résultats sont exprimés en milligrammes de glycogène pour 10 gr. de poids du corps.

Les extraits urinaires sont obtenus par épuisements avec du dichlorure d'éthylène.

Par cette méthode, l'activité de la 11-déhydrocorticostérone est environ le quart de celle de la 17-hydroxy-11-déhydrocorticostérone.

La modification apporté par Venning et ses collaborateurs réside en ce fait que les animaux reçoivent pendant l'expérimentation des quantités connues de glucose. On démontre en effet que la quantité de glycogène qui se dépose dans le foie est accrue chez les animaux soumis à un régime sucré, ce qui augmente encore la sensibilité du test. Cette méthode est certainement la plus employée parmi les méthodes physiologiques; c'est à elle que vont les préférences des expérimentateurs pour sa fidélité et sa précision. Les résultats sont exprimés en « unités glycogéniques », définies comme le microgramme (10^{-6} gr.) de 17-

hydroxy-11-déhydrocorticostérone. Par cette méthode, l'activité de la 11-déhydrocorticostérone est légèrement inférieure au tiers de celle du composé E de Kendall employé comme étalon.

Notons d'ailleurs qu'il y a une notable différence entre l'activité des différents stéroïdes titrés d'une part par le test au froid, et de l'autre par le test au glycogène; si, par les deux méthodes, le composé E de Kendall est le produit le plus actif, l'ordre d'activité décroissante des hormones est plus favorable tantôt à la désoxycorticostérine, tantôt à la 11-déhydrocorticostérone suivant les tests utilisés.

— Test de résorption du glucose : Verzar et Laszt. . .

— Test diabétogénique sur les rats intacts : Ingle (1941).

— Test diabétogénique sur les rats partiellement pancréatectomisés : Ingle (1941).

— Test insulinique : Grattan et Jensen (1940).

3) — *Les tests de l'action musculaire.*

— *Test du travail musculaire :* Everse et de Fremery (1932), Ingle (1938-1944). L'épreuve mise au point par Ingle consiste à étudier l'intensité et l'efficacité des contractions musculaires d'un rat surrénalectomisé. L'auteur définit avec rigueur et précision les détails de la technique; celle-ci se pratique sur un animal de 180 grammes non parasité ni infecté, anesthésié dans des conditions bien déterminées et maintenu sur une planchette de telle façon que son corps soit horizontal et que le tibia de la patte gauche soit vertical. On insère une aiguille d'argent sous le muscle biceps, après incision de la peau un peu au-dessus du creux poplité; un poids de 100 gr. est suspendu à ce fil qui sert d'électrode, l'autre électrode étant constituée par une aiguille placée en contact avec le tendon du muscle. L'animal est maintenu dans une atmosphère chaude (28° C). Trente

minutes après l'anesthésie, on pratique une surrénalectomie et une néphrectomie bilatérales après ligature des pédicules correspondants.

Les muscles sont excités par des stimuli électriques — trois par seconde — d'intensité progressive exactement déterminée atteignant son maximum en dix minutes. On pratique en même temps une injection d'hormone surrénale en suspension dans de l'huile de sésame, et une nouvelle injection est pratiquée au bout de 6 h. La stimulation est maintenue jusqu'à ce que le muscle cesse de répondre, ou au maximum pendant 24 heures. Les réponses musculaires sont enregistrées automatiquement et traduisent l'intensité avec laquelle le muscle peut soulever le poids de 100 gr. On compare la courbe obtenue avec une courbe étalon obtenue à partir du composé E de Kendall. On définit l'unité d'activité comme étant l'équivalent du travail de 0,2 mgr. de composé E administré deux fois pendant le test.

C'est une méthode sensible, fidèle, objective, spécifique des 11-*oxystéroïdes* qui influencent le métabolisme des hydrates de carbone et traduisent la faculté de survivance des animaux à un stress sévère. Mais cette méthode est complexe, longue, et demande un appareillage mécanique et surtout électrique compliqués, ainsi qu'un grand nombre d'animaux sélectionnés, chaque dosage se pratiquant simultanément sur 15 rats identiques.

— Test de natation : Gaarenstroom, Waterman et Laqueur (1937).

Les tests physiologiques les plus utilisés sont les tests de résistance au froid, le test du glycogène hépatique, et le test du travail musculaire. Le test au froid est très sensible, il donne une réponse pour 10 γ de corticostérone; il dose toutes les hormones jouant un rôle dans la survie. On peut lui

reprocher d'utiliser des rats dont la sensiblité au froid varie d'un jour à l'autre, et de donner des indications différentes suivant que les urines sont concentrées ou non; les réponses, en effet, sont proportionnellement beaucoup plus faibles pour les urines diluées que pour les urines concentrées; elles varieraient comme le logarithme des concentrations. On explique ce fait en admettant que l'urine contient une substance toxique pour les animaux, qui est éliminée, au moins partiellement, au cours de la préparation des essais urinaires.

Dans le test au glycogène hépatique, on s'appuie sur le fait que les animaux surrénalectomisés et soumis au jeûne sont incapables de fabriquer des hydrates de carbone à partir des protéines; en même temps l'oxydation des hydrates de carbone dans les tissus est accélérée, d'où la diminution du glycogène, particulièrement du glycogène hépatique. Dans ce test, on utilise la souris, qui paraît plus sensible et plus fidèle que le rat. La détermination du glycogène hépatique mesure la substance spécifique et biologiquement très active provenant des surrénales; celle-ci constitue la fraction la plus importante des corticostéroïdes qui ont une très grande action dans l'organisme (métabolisme des protéines et des hydrates de carbone), pour l'activité musculaire, et sans doute aussi pour le maintien de la vie.

Les extraits urinaires utilisés pour le dosage biologique de l'activité cortico-surrénale, doivent contenir les deux groupes de corticostéroïdes : minéralo- et gluco-protéinocorticoïdes. Malheureusement, il n'existe pas de test spécifique valable pour déterminer la présence des minéralo-corticoïdes, aussi devra-t-on employer simultanément plusieurs tests, par exemple le test de résistance au froid, et le test de rétention du sodium.

Quels sont les *résultats* obtenus par ces dosages biologiques ?

D'une façon générale, le sang contient trop peu d'hormones cortico-surrénales pour que l'on puisse aisément les mettre en évidence, aussi utilise-t-on de préférence l'urine, dont on peut préparer facilement des extraits concentrés.

Mais Vogt a montré que la quantité des hormones excrétées est faible par rapport à la quantité produite dans l'organisme; il a attiré en outre, l'attention sur le fait que nous ne connaissons pas encore les détails de la structure des nombreux stéroïdes biologiquement actifs tels qu'ils sont éliminés dans l'urine, et que les déterminations chimiques risquent, de ce fait, d'être faussées par la présence, parmi les corps dosés, de stéroïdes inactifs.

Disons en terminant quelques mots sur la *préparation des extraits urinaires* utilisés pour les dosages biologiques. Ils peuvent n'être que d'une pureté relative, à la condition qu'ils ne soient pas toxiques pour les animaux d'expérience. Voici un schéma de préparation de ces extra*its urinaires*. Les urines de 24 ou de 48 h., conservées dans un endroit frais, sont traitées dans la journée qui suit la dernière émission; on amène le milieu à pH = 1 avec de l'acide sulfurique et on opère plusieurs extractions avec des solvants tels que dichlorure d'éthylène, ou chloroforme, en utilisant en moyenne une quantité de solvant correspondant au tiers du volume de l'urine traitée. Après évaporation sous vide partiel à température réduite, le résidu est repris par du chloroforme, lavé avec HONa 0,1 N, puis avec de l'eau et évaporé à sec. On peut alors conserver cet extrait à —10° jusqu'au moment de l'expérimentation. Ce procédé d'extraction est également utilisable pour les dosages chimiques, mais certains auteurs (Venning et ses collaborateurs, Talbot et ses collaborateurs) le complètent par une purification soigneuse.

2° Dosages chimiques.

a) *Hormones sexuelles.*

Nous ne dirons rien des tests physiologiques — pratiquement abandonnés aujourd'hui — et des méthodes chimiques de dosage des hormones androgéniques. Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires a fait l'objet de nombreux travaux récents, et il est maintenant de pratique courante. Ce dosage ne reflète pas exactement l'action de la corticosurrénale; il est, en effet, directement influencé chez l'homme par les hormones testiculaires, et peut-être faussé chez la femme par la présence de certains stéroïdes qui ne sont que des formes intermédiaires du métabolisme de la progestérone. Pincus a noté en 1948, qu'il ne semble pas y avoir de corrélation entre les éliminations des 17-cétostéroïdes, et des 11-oxystéroïdes. Notre expérience nous confirme dans cette opinion et nous pensons même que dans certains cas pathologiques, il y a peut-être une élimination accrue des oxystéroïdes, pendant que les 17-cétostéroïdes sont abaissés. Nous reviendrons sur cette observation, et nous essaierons d'en donner une explication histo-physiologique.

b) *Minéralo- et Gluco-protéino-corticoïdes.*

Parmi les méthodes que nous citerons, deux, actuellement les plus utilisées en France, retiendront particulièrement notre attention.

— Fieser, Fields et Lieberman, en 1944, proposent de doser les hormones corticales dans l'urine humaine, après traitement par l'*acide périodique*. Cependant que Dobriner critique ce procédé, Lowenstein, Corcoran et Page le modifient en mesurant la quantité de *formaldéhyde* libérée dans cette oxydation; ils constatent qu'une molécule de formol libéré correspond à une molécule de corticostéroï-

de oxygéné, cette oxygénation portant sur la fonction alcool primaire — CH_2 OH du carbone 21.

— Daughaday, Jaffe et Williams proposent une technique de dosage des costicostéroïdes purs cristallisés, mais cette technique n'est pas directement utilisable pour les extraits urinaires. Pour étendre les possibilités de cette méthode, les auteurs en ont modifié la technique en y introduisant une distillation après action de l'*acide chromotropique*, dans le but d'éliminer les substances chromogènes non spécifiques. La réaction colorée obtenue est comparée avec celles que l'on obtient pour des solutions de concentrations connues de formaldéhyde. L'étalon utilisé est la cortine.

— Talbot, Saltzman, Wixom et Wolfe utilisent la réaction de Folin et Wu, modifiée par Nelson, pour la détermination de la glycémie. Les 11-oxycorticostéroïdes ont en effet une action réductrice qui transforme l'*ion Cu II* des réactifs en *ion Cu I* dont la présence entraîne instantanément la réduction de l'*acide arsénomolybdique* avec production d'une belle coloration bleue ($\lambda = 660\ m\mu$). La sensibilité de la méthode est environ 18 γ. Le standard utilisé est la corticostérone.

Cette méthode dose tous les stéroïdes qui possèdent :
en C_{11} une fonction cétone ou un oxhydrile
et en C_{17} une chaine latérale (α) kétolique.

La technique ressemble à celle de Venning, Hoffman et Browne pour le dosage colorimétrique du glucose dans le test du glycogène hépatique, mais la purification est plus poussée. Nous la décrirons avec quelques détails.

— *Extraction :* un échantillon d'urine de 24 heures (1 litre par exemple) conservée au frais, est extrait par agitation 4 fois avec 15 pour 100 de son volume de chloroforme, dont on note la quantité totale utilisée. L'émulsion qui se

produit souvent dans ce premier temps est détruite par centrifugation, ce qui entraîne une petite perte en chloroforme que l'on note soigneusement. La partie non émulsionnée est évaporée sous vide à une température inférieure à 50°.

— *Purification :* le résidu est transféré avec 10 cm³ de chloroforme dans une ampoule à décantation, lavé avec 3 fois 10 cm³ de HO Na 0,1 N et 3 fois avec 10 cm³ d'eau. Chaque lavage est extrait à nouveau par 10 cm³ de chloroforme, qui est replacé dans l'ampoule. Le chloroforme lavé est évaporé sous vide à une température inférieure à 50°.

— *Répartition entre benzène et eau :* le résidu, dissous dans 30cm³ de benzène, est extrait 10 fois avec 30cm³ d'eau. Le benzène est rejeté. La solution aqueuse est extraite 4 fois avec 45 cm³ de chloroforme et les extraits chloroformiques de nouveau évaporés à une température ne dépassant pas 50°. Les traces de chloroforme sont enlevées par additions et évaporations successives de trois doses de 5 cm³ de méthanol.

— *Séparation des fractions cétoniques et non cétoniques:* on ajoute au résidu 200 mgr. de Réactif T de Girard, et 0,5 cm³ d'acide acétique. On chauffe deux minutes au bain-marie bouillant en agitant. On refroidit au bain glacé, on ajoute 40 cm³ d'eau glacée, 3 cm³ de soude à 10 %, et on extrait trois fois avec 20 cm³ de chloroforme. L'extrait chloroformique est lavé une fois avec 60 cm³ d'eau distillée et cette solution aqueuse est ajoutée aux 10 cm³ précédents. On ajoute 1 cm³ d'acide sulfurique concentré à ces 100 cm³ de solution aqueuse, puis 20 cm³ de chloroforme, et après agitation, on laisse deux heures au repos. On fait trois extractions avec 20 cm³ de chloroforme, on lave l'extrait avec 10 cm³ de HONa 0,1 N, puis 3 fois avec 10 cm³

d'eau; ces solutions de lavages sont lavées à leur tour avec trois fractions successives de 20 cm^3 de chloroforme, qui sont ajoutées à la solution chloroformique. Après évaporation de la majeure partie du chloroforme, le résidu en est débarrassé complètement comme indiqué au paragraphe précédent (3 extractions suivies de 3 évaporations). Le produit final est repris par 1 cm^3 d'alcool méthylique, dont une partie aliquote, 0,5 cm^3 par exemple, est utilisée pour la réaction colorimétrique.

— *Réaction colorée :* 0,5 cm^3 de la solution méthylique et 6,5 cm^3 d'eau sont versés au fond d'un tube de Folin-Wu gradué à 7 cm^3. On ajoute 1 cm^3 de réactif cuivrique (préparé récemment). Après mélange, on chauffe au bain-marie pendant 20 minutes, on refroidit et on ajoute 1 cm^3 de réactif arsénomolybdique. On mélange, on ajoute de l'eau jusqu'à 7 cm^3 et on mesure au photocolorimètre, au filtre 660 $m\mu$. On reporte la valeur trouvée à une courbe étalon de corticostérone (1 mgr. de corticostérone équivaut à peu près à 0,1 mgr de glucose).

*

L'exposé quelque peu aride de cette technique en traduit toutes les difficultés : multiplicité des réactifs et des solvants, manipulations nombreuses et minutieuses, enfin durée considérable du dosage. Nous ferons la critique de cette méthode en même temps que nous étudierons les avantages et les inconvénients de la suivante.

— La dernière technique de détermination chimique qui nous reste à étudier a été mise au point par Heard et Sobel en 1946. C'est elle que nous employons pour nos dosages.

Cette méthode, comme la précédente, utilise les propriétés réductrices que sont :

— la fonction (α) kétol primaire dans la chaine latérale en C_{17};

— le groupe (α, β) cétonique en C_3 voisin d'une liaison éthylénique.

Les auteurs appellent les substances ainsi dosées « *substances réductrices liposolubles neutres de l'urine* ». Pour la détermination de ce pouvoir réducteur, on utilise comme réactif l'*acide phosphomolybdique* de Folin et Wu, qui donne une coloration bleue (660 mμ) appréciable par lecture photoélectrique. Les résultats sont exprimés en milligrammes de désoxycorticostérone, ce corps servant d'étalon.

Nous allons étudier tout d'abord la technique telle que l'ont publiée les auteurs, en notant au passage les remarques qui nous ont été suggérées par la pratique de plus de deux cents dosages. Nous ferons ensuite une discussion de la méthode, comparant sa valeur à celles des autres techniques de dosage chimique des 11-corticostéroïdes urinaires.

— *Réactifs. Ether* : Heard et Sobel utilisent un éther pur, rectifié sur une colonne de 90 cm, traité deux fois par de l'acide sulfurique concentré (25 cm^3 par litre) et redistillé. Personnellement, nous avons employé un procédé plus simple qui consiste à distiller l'éther en présence de chlorure stanneux (1.50 gr. par litre environ). L'éther ainsi purifié peut être conservé une quinzaine de jours à basse température.

Chloroforme : chloroforme pur fraîchement redistillé.

Ether-Chloroforme : mélange extemporané de quatre volumes d'éther pour un volume de chloroforme.

Acide acétique : acide acétique pur redistillé sur anhydride chromique.

Acide phosphomolybdique : préparé selon Folin et Wu.

Réactif acétique phosphomolybdique : mélange extem-

poranè à volumes égaux d'acide acétique et d'acide phosphomolybdique.

— *Matériel :* Employer une verrerie parfaitement propre. Les robinets, bouchons de verre ne doivent pas être graissés.

— *Extraction et détermination des substances réductrices de l'urine :* On opère sur 100 cm³ d'un mélange des urines de 24 heures recueillies sans précautions spéciales, conservées dans un endroit frais, et traitées dans la journée qui suit la dernière émission.

On acidifie l'urine à pH = 1 avec de l'acide sulfurique 12 N. Pour cela, Heard et Sobel avaient d'abord proposé l'emploi d'un indicateur coloré, le Rouge Congo, mais les résultats obtenus ne sont pas satisfaisants car entre pH = 1 et pH = 2, le virage est très difficile à apprécier. C'est pourquoi nous avons adopté l'usage d'un pH-mètre à électrode de verre, qui donne des résultats précis et constants.

L'urine ainsi acidifiée est extraite par 40 cm³ du mélange éther-chloroforme, puis par trois fractions de 20 cm³ du même solvant. Les extraits éthero-chloroformiques sont réunis, centrifugés si nécessaire pour détruire l'émulsion qui a pu se former (on peut aussi détruire cette émulsion en ajoutant 40 cm³ de solvant éther-chloroforme aux 100 cm³ d'extrait), et traités cinq fois par HONa 0,1 N, pour éliminer acides et phénols, puis cinq fois par l'eau distillée qui enlève toute trace de soude.

Après passage sur sulfate de sodium anhydre (1,5 gr. environ) pour éliminer l'eau, la solution éthero-chloroformique est filtrée sur coton de verre lavé à l'éther dans une fiole à vide, et évaporée à sec, sous vide partiel, à la température du laboratoire. Le résidu est alors repris par quelques gouttes d'éther, et transvasé dans un tube ainsi que les fractions d'éther de lavage de la fiole à vide; le contenu

du tube est à son tour évaporé à sec, et c'est sur le résidu que l'on pratique immédiatement la réaction colorée.

Pour cela, on ajoute 2 cm^3 de réactif acétique phosphomolybdique, et l'on porte au bain-marie bouillant pendant exactement une heure. Après refroidissement brusque, on ajoute enfin 8 cm^3 du même réactif, on agite et on fait la lecture au photomètre dans les quatre minutes. Un témoin est fait dans les mêmes conditions; il a pour but de vérifier que les solvants, l'acide acétique et le réactif phospho-molybdique utilisés ne donnent aucune coloration bleue appréciable; le chiffre lu est retranché de celui que l'on obtient à partir de l'extrait urinaire, et l'on se reporte à une courbe de référence obtenue avec des étalons de désoxycorticostérone.

Les différentes manipulations de ce dosage peuvent se schématiser ainsi :

Urine acidifiée à pH = 1
+ 4 épuisements *solvant E.C.*
↓
Décanter - Centrifuger
↓ ——————> urine épuisée éliminée
Solution E.C.
+ 5 lavages *HONa* 0,1 *N*
↓ ——————> soude éliminée
Solution E.C.
+ 5 lavages *Eau*
↓ ——————> eau éliminée
Solution E.C.
désséchée sur SO_4Na_2
évaporée sous vide
↓
Résidu - *Réaction colorée*

Schéma du dosage des 11-Corticostéroïdes

Résultats et chiffres normaux

L'homme adulte a une élimination quotidienne qui varie entre 1,2 et 2,5 mgr. Nous avons trouvé exceptionnellement des taux à 2,6 et même 2,8 mgr. et nous considérons comme suspects ou pathologiques les taux supérieurs à 2,8 mgr. en 24 heures.

La femme a une élimination qui représente environ les 9/10e de celle de l'homme. Il n'y a aucune variation du taux des corticoïdes éliminés avec le cycle menstruel.

Les variations journalières sont relativement importantes; c'est pendant le sommeil et au réveil que les taux sont les plus bas, pour atteindre au contraire leur maximum au cours de la matinée.

Venning, Kazmin et Bell prétendent que les nouveaux-nés n'éliminent pas de corticostéroïdes urinaires, tandis que Day, se basant sur douze dosages, trouve des valeurs voisines de celles trouvées chez l'adulte; chez les enfants, les taux augmentent rapidement et atteignent le taux normal de l'adulte entre 5 et 10 ans. Nous avons même pratiqué un dosage sur les urines d'un enfant de 3 ans 1/2 qui avait un taux de 1,4 mgr., sans présenter aucun trouble d'hypersurrénalisme.

Des dosages que nous avons pratiqués chez des femmes enceintes, nous concluerons que l'élimination s'accroît légèrement pendant les trois premiers mois, puis augmente beaucoup plus nettement à partir du 6e mois pour atteindre un taux de 3 à 5 mgr./24 heures. L'élimination redevient normale 2 à 3 semaines après l'accouchement.

La sensibilité de la méthode est d'environ 10 γ de désoxycorticostérone.

La principale cause d'erreur est évidemment la présence de substances réductrices étrangères qui peuvent se trouver mélangées à l'urine (sang et fèces), ou qui peuvent

avoir souillé la verrerie. Nous insistons particulièrement sur les nombreuses précautions dont on doit s'entourer pour effectuer ces dosages, simples mais minutieux.

Discussion de la méthode.

Nous avons déjà dit que la technique de Heard et Sobel permet de doser les stéroïdes fortement réducteurs possédant un groupe α kétol primaire dans la chaine latérale et une fonction cétone en C_3. On peut évidemment employer d'autres méthodes qui utilisent toujours les propriétés réductrices de ces corps; c'est ainsi que le 2,6 dichlorophénol-indophénol a été proposé, mais sa réduction n'est réalisée — par la désoxycorticostérone par exemple — qu'à une température de 100° en tubes scellés et en atmosphère inerte. L'acide phosphomolybdique présente l'avantage d'être réduit rapidement (30 m. env.) à 100°. Après ce délai l'intensité de la coloration obtenue continue de croître progressivement, mais beaucoup plus lentement, pour atteindre une valeur à peu près fixe au bout de 3 heures. Pratiquement, on peut limiter à une heure la durée de chauffe à 100° et l'on obtiendra une intensité de coloration parfaitement reproductible à + 2 % près.

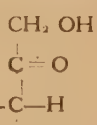
L'acide acétique présent dans le réactif est destiné à empêcher la précipitation de certaines fractions de l'extrait urinaire, qu'il faudrait éliminer par dissolution dans l'éther, mais que l'on ne pourrait pas doser par ce procédé.

Nous avons vérifié, d'autre part, que l'intensité de la réaction est directement proportionnelle à la concentration en stéroïdes réducteurs. Autrement dit, cette réaction, qui obéit à la loi de Beer ($\log. \frac{I_0}{I} = Kcl$) peut être représentée par une droite.

Nature chimique des corps dosés : Reprenons maintenant l'étude rapide des fonctions oxygénées des corticosté-

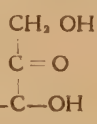
roïdes en ce qui concerne leur pouvoir réducteur vis-à-vis du réactif acétique phosphomolybdique :

— le groupe aliphatique α kétol primaire (désoxycortico-



stérone par exemple) montre de fortes propriétés réductrices;

— le même groupe, accompagné d'une fonction alcool tertiaire en C_{17} (Composé E) a un pouvoir réducteur moin-



dre, et cette diminution est imputable à la proximité du groupement oxhydrile;

— les dérivés d'acétylation en C_{21} ($-CH_2OH$) ralentissent le développement de la réaction colorée, mais le résultat terminal après trois heures est le même que pour les dérivés non acétylés. Tout se passe comme s'il se produisait, dans le milieu acide du réactif, une hydrolyse libérant progressivement la fonction réductrice kétol primaire;

— la présence d'une fonction oxygénée en C_{11} ralentit et diminue la capacité réductrice de la chaine α kétol.

— le groupe α kétol tertiaire (17-hydroxypregnanolone) n'a pas de propriétés réductrices;

— parmi les composés possédant une fonction α kétol secondaire cyclique, ceux qui possèdent ce groupe dans les noyaux A et C ont un pouvoir réducteur sensiblement égal à celui des composés α kétoliques primaires, tandis que ceux qui ont ce groupe dans le noyau B n'ont pas de propriétés réductrices.

— les composés (α, β) dicétoniques ne sont pas réducteurs;

— le groupe (α, β) cétonique en C_3 voisin d'un liaison éthylénique a un pouvoir réducteur comparable à celui du

groupe primaire, et si ces groupes coexistent dans un composé, celui-ci a un pouvoir réducteur qui est le double de celui qu'il possède lorsqu'une de ces deux fonctions est supprimée;

— d'autres groupements, enfin, n'ont aucune propriété réductrice : (α, β) cétone en C_7 et C_{12}, liaison éthylénique en C_5 et C_6 avec OH en C_3 (cholestérol, allocholestérol), les œstrogènes (œstradiol, œstrone, œstriol) les glycols en C_{20} et C_{21}.

En résumé, tous les stéroïdes réducteurs vis-à-vis du réactif acétique phosphomolybdique contiennent les groupements :

(α, β) (3) cétone;
α (17) kétol primaire;
ou ces deux groupements à la fois.

Ce sont précisément les fonctions que nous avons déjà signalées comme étant responsables de l'activité biologique. On peut en conclure que les substances actives et les substances dosées dans l'urine possèdent ces mêmes groupements essentiels. Il y a d'ailleurs un parallélisme certain dans le cas d'hyper- et d'hypo-fonctionnement corticosurrénal clinique et expérimental, entre le pouvoir réducteur de l'urine et la propriété qu'elle présente de favoriser le dépôt du glycogène dans le foie.

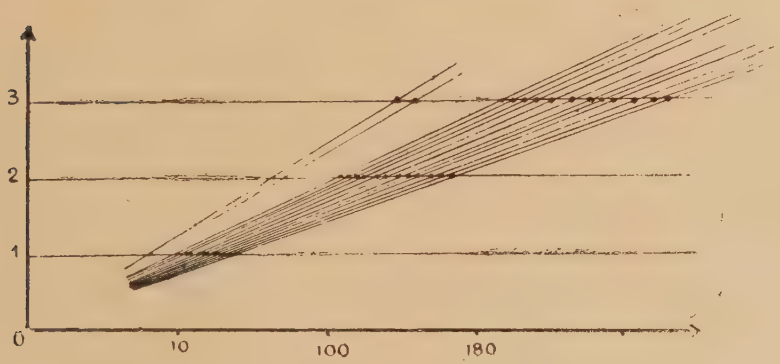
Choix du solvant : Heard et Sobel, étudiant l'action de différents solvants organiques, notent que trois extractions à l'éther enlèvent 80 % de la quantité de désoxycorticostérone ajoutée à un échantillon d'urine, tandis qu'une seule opération avec le solvant éther-chloroforme assure une extraction complète. Le rendement est également de 100 % avec le dichlorure d'éthylène, mais ce solvant présente l'inconvénient de donner avec l'urine des émulsions difficiles à détruire.

Influence du pH : nous avons signalé la très grande importance de l'acidification préalable de l'urine avant extraction par le solvant éther-chloroforme, la quantité des corps réducteurs mis en évidence par la méthode de réduction de l'acide phosphomolybdique variant suivant l'acidité du milieu. On estime, en effet, qu'à pH = 1 on extrait deux fois plus de stéroïdes réducteurs qu'à pH = 2, et qu'à pH = 0,5 l'extraction est encore plus complète, et atteint presque le double du taux obtenu à pH = 1. Ceci montre tout l'intérêt qu'il y a à ajuster l'urine aussi exactement que possible à pH = 1. Nous pratiquons cette acidification à l'aide d'acide sulfurique 12 N. Il est évident que la quantité d'acide à ajouter varie avec chaque urine; elle dépend de l'acidité initiale de l'urine, de l'intensité des phénomènes de fermentation qui ont pu se produire avant le dosage (ceux-ci doivent être toujours très faibles), et surtout de la quantité de substances tampons présentes dans l'urine. L'ajustement à pH = 1 est effectué sous le contrôle d'un pH-mètre à électrode de verre conçu et mis au point par notre ami le Docteur G. Demange.

Quel rôle joue l'acidité du milieu dans l'extraction des stéroïdes réducteurs ? On ne sait si elle agit seulement en permettant une extraction plus complète, c'est-à-dire en favorisant la fixation des corps réducteurs sur le solvant, ou si elle réalise une hydrolyse plus ou moins totale des conjugués hydro-solubles. Quoi qu'il en soit, c'est bien l'acidité elle-même qui est indispensable, et non pas une acidification suivie de neutralisation complète comme le montre cette expérience de Heard, Sobel et Venning, dans laquelle une urine acidifiée à pH = 2, puis neutralisée à pH = 8 ne permettait aucune extraction des lipides réducteurs. Notons encore qu'une hydrolyse acide à l'ébullition détruit une partie des corps réducteurs (réduction de 2/3 environ par ébullition de une heure avec 15 % d'acide chlorhydri-

que) et que l'acidité elle-même, quand elle est prolongée, semble avoir une action semblable (réduction de 25 à 65 %, une heure après acidification avec 2 % d'acide sulfurique). Il est donc nécessaire de réaliser l'extraction des produits réducteurs aussitôt après l'acidification de l'urine à pH = 1.

Influence du temps de chauffe : Nous avons vu que le développement de la coloration varie suivant la durée de chauffe; il est donc très important de pratiquer les dosages dans des conditions toujours identiques. Pour cela l'emploi d'un bain d'huile, dont la température est réglée à 100°, avec un régulateur de précision (nous utilisons les régulateurs Vertex qui réduisent les variations de température à moins de 1/2°) permet d'opérer dans des conditions rigoureuses. A titre d'indication, nous publions ci-dessous (fig. 11) un graphique représentant différentes courbes de réfé-



(fig. 11)

rences obtenues avec les mêmes quantités (100, 200, 300 γ) de désoxycorticostérone base après séjour des tubes dans un bain-marie ouvert pendant une heure. On voit que les courbes obtenues sont parfois très différentes et que l'on peut faire des erreurs importantes si l'on a négligé de refaire la courbe étalon avec chaque série de dosage. Les dif-

férences très notables que nous venons de signaler sont imputables à une diminution de la température du bain-marie par suite des soubresauts qui peuvent se produire et de la rapidité de l'évaporation. Ce sont des résultats importants qui nous ont fait ajourner l'étalonnage de l'électrophotomètre jusqu'à ce que nous ayons mis au point un bain d'huile réglé à 100° avec une grande précision.

Lecture photométrique : nous utilisons pour la lecture de la réaction colorée le photomètre de Vernes, Bricq et Yvon. L'écran employé est le filtre Wratten n° 29 qui a un pouvoir de transmission de 87 % pour une longueur d'onde de 650 mμ.

Si l'intensité de la coloration est trop grande pour que la lecture directe au photomètre soit possible, il faut effectuer immédiatement une dilution avec le réactif acétique phosphomolybdique, agiter, lire aussitôt et multiplier le résultat trouvé par le coefficient de dilution.

Etalon : nous utilisons la désoxycorticostérone base purifiée qui nous a été fournie par les Laboratoires de Chimiothérapie des Etablissements Roussel. On peut aussi utiliser l'acétate de désoxycorticostérone qui est alors saponifié selon le procédé indiqué par Reichstein et Von Ew, par action d'une solution de bicarbonate de potassium à la température ordinaire. La conservation de la désoxycorticostérone est bonne; toutefois, on peut noter une baisse du point de fusion (139° au lieu de 142°) et une diminution de la coloration obtenue par réduction de l'acide phosphomolybdique d'environ 3 %. La solution acétique standard de désoxycorticostérone présente, après deux semaines, une légère perte de son pouvoir réducteur; nous conseillons de ne pas préparer de trop grandes quantités de solution étalon à l'avance, et de la conserver à la glacière.

Comparaison avec les autres méthodes.

Il est intéressant de comparer entre elles, comme l'ont déjà fait Pincus et ses collaborateurs, les différentes méthodes de dosage chimique des oxystéroïdes urinaires, quant au principe de l'extraction et de la purification de ces corps, la nature et la quantité des produits extraits, enfin quant à la signification des résultats.

Rappelons brièvement qu'il existe actuellement trois méthodes de dosage :

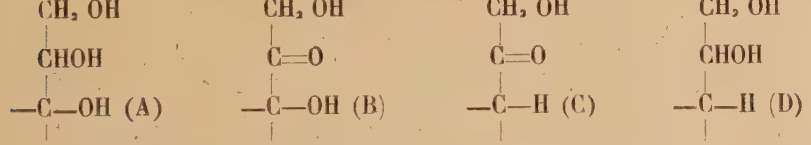
— Mesure du formol produit par oxydation périodique de l'extrait urinaire (Daughaday).

— Utilisation du pouvoir réducteur des corticostéroïdes vis-à-vis de l'ion cuprique, et sa mesure par le réactif arséno-molybdique (Talbot).

— Utilisation des propriétés réductrices vis-à-vis du réactif acétique phosphomolybdique (Heard et Sobel).

Voyons tout d'abord quelle est la nature des composés que l'on peut ainsi mettre en évidence :

— Les stéroïdes qui donnent naissance au formol par oxydation avec l'acide périodique, ont une chaine latérale qui comporte un des groupements suivants :



— la réduction de l'ion Cu^{II} est réalisée par :

— les chaines latérales du type (B) ou (C)

— les groupements oxygénés en C_{17}

— la réduction de l'acide phosphomolybdique par :

— les chaines latérales du type (B) ou (C)

— les groupes cétoniques en C_3 voisinant avec un double liaison.

Des dosages simultanés avec ces trois méthodes sur des échantillons d'une même urine ont donné des chiffres différents, mais toujours proportionnels entre-eux. On a même réalisé des séries de dosages avec des urines fractionnées (urine du sommeil, du matin, de l'après-midi) avec les différentes méthodes, et toujours les variations journalières ont été comparables, avec cependant des taux de variabilité moindres pour la méthode de Heard et Sobel. Les mesures des éliminations au cours de certains syndromes pathologiques ont également donné des résultats parallèles. Il semble donc que les trois méthodes puissent prétendre donner des renseignements comparables sur le fonctionnement cortico-surrénal.

Mais comment expliquer que la différence entre les taux indiqués par les trois méthodes soient aussi grande ? On peut, en effet, considérer comme normales pour les adultes les valeurs suivantes :

pour Daughaday : 0,5 à 0,8 mgr. par 24 heures
pour Talbot : 0,10 à 0,45 mgr par 24 heures
pour Heard et Sobel : 1,2 à 2,50 mgr. par 24 heures.

Ce sont les même types de substances qui sont mesurées par chaque méthode, mais le fait que la méthode de Heard et Sobel donne des taux plus élevés est explicable si l'on se rappelle que l'acide phosphomolybdique est réduit non seulement par le groupement α kétol primaire, mais encore par les fonctions cétones en C_3 voisines d'une liaison éthylénique. Nous avons vu que les propriétés réductrices des fonctions cétone et alcool dans un même stéroïde s'ajoutent; cela explique, en partie tout au moins, une plus grande intensité de la réaction colorée dans la technique de Heard et Sobel.

Nous avons dit qu'une acidification préalable de l'urine

permet de mettre en évidence une plus grande quantité de corticostéroïdes, et nous avons pu vérifier que le taux de corticoïdes extraits sur une urine acidifiée à pH = 1, était trois à six fois supérieur au taux fourni par la même urine non acidifiée. Les techniques de Talbot et de Daughaday ne pratiquant pas cette acidification initiale, il est logique que les taux trouvés par ces méthodes soient plus bas qu'avec la méthode de Heard et Sobel.

Il faut noter aussi que la technique de Talbot, qui comporte un fractionnement plus complet du résidu neutre lipidique par séparation des réducteurs entre benzène et eau, puis par combinaison des seuls composés cétoniques avec le réactif de Girard dans la portion des stéroïdes hydrosolubles, élimine par ce procédé une partie des stéroïdes qui sont dosés dans la méthode de réduction de l'acide phosphomolybdique.

Signalons aussi que la méthode de Talbot qui s'appuie, rappelons-le, sur la propriété réductrice des corticostéroïdes vis-à-vis de l'ion cuivrique, présente l'inconvénient de ne doser qu'une partie des stéroïdes isolés, par suite de la précipitation de certains d'entre eux par la solution hydroalcaline cuivrique. On a proposé de modifier la technique en utilisant l'alcool à 50 % comme solvant et diluant dans la réaction colorée, et en supprimant le sulfate de sodium anhydre qui entre dans la préparation des réactifs de Folin et Wu (technique de Nelson) ; c'est ce sel en effet qui paraît responsable de la précipitation d'une partie des stéroïdes isolés. Dans cette technique modifiée, la réduction de l'ion Cu^{II} est indiquée par la formation de bleu de molybdène à partir d'un réactif phosphomolybdique.

Il y a enfin un groupe de stéroïdes réducteurs qui sont dosés seulement par la méthode de Heard et Sobel ; ce sont certains composés non alcooliques, qui semblent exister dans les extraits urinaires, d'après Pincus et Romanoff, dans la proportion de 4 à 20 %. Ces corps sont vraisembla-

blement des stéroïdes qui possèdent en C_3 une fonction cétonique voisinant avec une liaison éthylénique (groupement que nous savons déjà avoir des propriétés réductrices vis-à-vis de l'acide phosphomolybdique) et qui ont peut-être aussi une action biologique directe.

En résumé, la méthode de réduction de l'acide phosphomolybdique paraît préférable parce qu'elle évite certaines manipulations exigées par les autres méthodes (oxydation par l'acide périodique, combinaison avec le réactif T de GIRARD...) Elle est plus sensible (elle est la seule à trouver chez la femme une élimination légèrement inférieure à celle de l'homme) et peut être employée sur une plus petite quantité d'urine. Elle dose probablement une certaine quantité de substance non spécifique, non dosée par les autres méthodes, mais n'exclut pas certains stéroïdes peu solubles qui sont exclus par la méthode de réduction du cuivre. Il semble que le coefficient d'erreur de dosage soit plus faible par la méthode à l'acide phosphomolybdique (PINCUS). D'autre part, un partage benzène-eau de la partie lipidique neutre ne paraît pas présenter d'avantages particuliers, car le rapport entre les résultats des deux fractions ne montre pas de modifications spéciales soit après un « stress » soit après l'administration d'A.C.T.H. Il n'y a pas d'utilité particulière à fractionner les lipides neutres ou à employer un type particulier de réaction chimique pour de tels fractionnements; ces méthodes peuvent être réservées aux cas où il s'agit d'isoler et de doser un type déterminé de stéroïde. Pour les dosages courants, cherchant à déterminer l'activité corticale traduite par les stéroïdes urinaires, la méthode de HEARD et SOBEL offre les *avantages d'économie, rapidité, sensibilité, et de moindre variabilité.*

DEUXIÈME PARTIE

LES 11-CORTICOSTEROIDES URINAIRES ET L'HYPERTENSION ARTÉRIELLE

Après les tâtonnements et les essais que nécessitait la mise en pratique de la technique que nous venons d'exposer, nous disposions d'un moyen facile d'explorer le fonctionnement de la glande cortico-surrénale. Devant nous s'ouvrait un champ immense, encore peu exploré, et nous avons été embarrassés pour choisir, parmi les nombreux cas cliniques pour lesquels le dosage des 11-Corticostéroïdes urinaires pouvait présenter un intérêt, ceux qui semblaient tirer de ce dosage un avantage diagnostique ou thérapeutique certain.

Nous avons eu l'occasion d'étudier l'élimination des corticoïdes dans des affections fort diverses : maladie de Cushing, impuissance, hirsutisme, stérilité, néo de la prostate, maladie d'Addison, rhumatisme évolutif, artérites, certains troubles psychiques et nerveux, etc... Nous avons choisi pour objet du travail qui va suivre, les résultats que

nous avons obtenus dans une cinquantaine de cas d'*hypertension artérielle.*

Certes, nous savons combien sont fragiles les conclusions tirées de l'étude d'un trop petit nombre de cas semblables, et nous connaissons l'incertitude des statistiques que l'on en peut déduire. Nous n'avons donc pas la prétention de faire une œuvre définitive, et nous savons que nous résoudrons moins de problèmes que nous ne poserons de questions. Mais celles-ci, par leur résolution ultérieure, apporteront peut-être elles-mêmes un élément nouveau dans l'explication pathogénique de la maladie hypertensive.

CHAPITRE I

LE FACTEUR SURRENAL DANS L'HYPERTENSION ARTERIELLE

L'étude des relations entre le fonctionnement de la glande surrénale et l'hypertension artérielle fut, au début, basée sur les propriétés hypertensives de l'adrénaline (travaux de Tournade et Chabrol) ; puis, l'on se rendît compte que les tumeurs surrénaliennes — médullo-surrénalomes et cortico-surrénalomes — étaient l'origine indéniable de certaines hypertensions artérielles. Les rapports entre le syndrome hypertensif et la pathologie de la surrénale, se précisent peu à peu à travers les nombreux travaux qui ont été et sont actuellement publiés, et qui tendent à établir un lien entre certaines éliminations hormonales et la tension artérielle. Ce faisceau des preuves et des présomptions apportées par les travaux récents, a été détaillé par Etienne-Martin, qui distingue, en dehors de l'expérimentation proprement dite :

— les faits cliniques d'hypo- et d'hyerfonctionnement surrénalien,

— l'étude de la fonction cortico-surrénalienne dans hypertension artérielle.

1° Les faits cliniques.

a) En dehors de l'hypertension, *les faits cliniques d'hypotension* par hypofonctionnement cortico-surrénalien sont évidents : c'est le cas de la *maladie* d'Addison, pour laquelle un traitement par l'*acétate de désoxycorticostérone* fait remonter les chiffres fonctionnels de façon parfois spectaculaire; des doses trop élevées de ce médicament peuvent même provoquer une véritable hypertension, accompagnée du cortège habituel des accidents cardiaques ou rénaux. Cette action thérapeutique d'une substance que nous savons être une production de la cortico-surrénale nous incite à rechercher dans le cortex l'origine de l'hypertension. D'autre part, Giordano, étudiant la pression artérielle chez les épileptiques, montre que 72,5 % de ces malades se sont montrés hypotendus; si l'on admet la conception d'un hyposurrénalisme constitutionnel des épileptiques, ce fait vint confirmer les relations qui unissent hypotension et insuffisance surrénale.

b) *Les faits cliniques d'hypertension* par hyperfonctionnement surrénalien sont plus importants. Ils peuvent se diviser en trois groupes :

— *les tumeurs* de la surrénale s'accompagnant — suivant le siège de la tumeur — d'hypertension paroxystique ou d'hypertension permanente. On admet en effet que les néoformations de la médullaire provoquent des décharges irrégulières et parfois très importantes d'adrénaline (ces décharges correspondant aux élévations tensionnelles), tandis que certaines hypertensions permanentes sont attribuées à des tumeurs corticales; il n'y a d'ailleurs pas de démarcation absolue entre ces deux catégories de faits, et l'on cite des observations (Vaquez, Donzelot et Geraudel) dans lesquelles l'hypertension, primitivement paroxysti-

que, est devenue secondairement permanente. Les travaux de Langley et Elliott, d'Olivier et Schafer, d'Abelous, semblent démontrer que c'est l'adrénaline qui est responsable, au moins en grande partie, du tonus normal des vaisseaux. L'adrénaline, en effet, sécrétée par le système surrénalo-chromaffinien, existe normalement dans le sang, et joue un rôle capital dans la régulation de la pression sanguine, par l'intermédiaire du tonus vasculaire, comme le montrent les expériences ingénieuses d'anastomose veineuse surrénalo-jugulaire (Tournade et Chabrol). Mais si ces constatations confirmaient l'existence des hypertensions s'accompagnant de tumeurs de la médullaire, zone sécrétrice d'adrénaline, elles paraissaient insuffisantes pour expliquer le rôle joué par les tumeurs du cortex, jusqu'au jour où Langeron et Delcour mirent en évidence, dans un cas de tumeur corticale, un taux d'adrénalinémie considérable. Il semble donc qu'une hypertension permanente puisse relever d'une tumeur de la corticale, mais il faut noter que le phénomène n'est pas entièrement réversible, comme le prouve l'observation de Langeron, Poliquin et Dupuis constatant l'existence d'une tumeur n'ayant provoqué aucune élévation tensionnelle.

Signalons enfin, que l'ablation chirurgicale de ces phéochromocytomes surrénaliens suffit en général pour ramener les chiffres tensionnels à des taux normaux.

— *Les inflammations* de la surrénale sont les formes mineures, non tumorales, des syndromes traduisant une hyperactivité de la surrénale. Les hypertensions élevées qu'elles sont capables de provoquer ont été expliquées par l'hyperhémie inflammatoire accompagnant un premier stade d'hyperfonctionnement passager, bientôt suivi de la destruction rapide de l'organe qui libère une énorme quantité d'hormones surrénales.

— Nous n'insisterons pas sur la *maladie de* Cushing, qui

s'accompagne elle aussi d'une hypertension élevée que l'on reconnaît être d'origine hypophyso-surrénalienne. Tandis que l'atteinte de l'hypophyse est réalisée par la lésion de Crooke, à défaut de l'adénome basophile inconstant, l'hyperfonctionnement cortico-surrénalien est rendu évident, là encore, par une élimination élevée d'hormones corticales, souvent accompagnée d'un adénome du cortex.

2° Etude de la fonction cortico-surrénalienne dans l'hypertension permamente humaine.

Nous possédons plusieurs moyens d'étude :

a) — *L'anatomie pathologique.* Elle a été pratique sur une assez large échelle par différents auteurs; tandis que certains ne trouvent aucune modification histologique ou pondérale, la plupart au contraire, indiquent des modifications plus ou moins importantes. Parmi les travaux récents, nous retiendrons en particulier ceux de Rinehart et ceux de Guichard. Rinehart (1941) signale l'existence à peu près constante d'une hyperplasie adénomateuse de la glande, hyperplasie nodulaire caractéristique de la maladie hypertensive. Guichard (1939 à 1947) étudiant les surrénales enlevées au cours de trente deux interventions chirurgicales pratiquées comme traitement de l'hypertension artérielle, note également, à côté d'ilôts lymphocytaires nombreux et volumineux, une hyperplasie globale, adénomateuse ou cellulaire, de la spongiocytaire, avec disparition de la glomérulée et sclérose ou fibrose de la capsule avec endartérite et hyalinisation de ses artérioles. L'exploration systématique des surrénales dans les opérations de Smithwick permet de mieux connaître les lésions de ces glandes; elle a permis en outre de mettre en évidence la fréquence relati-

vement importante de phéo-chromocytomes méconnus (0,5 à 1 % des malades opérés). Kraus observe au cours des hypertensions craniennes chroniques, une élimination urinaire importante d'hormones gonadotropes s'accompagnant dans 80 % des cas d'une hypertrophie de l'hypophyse, avec abondance des cellules basophiles et chromatophobes et une hypertrophie de la cortico-surrénale, qui est généralement très riche en spongiocytes; tout se passe, pour cet auteur, comme si l'hypertension crânienne entraînait l'existence d'un certain degré d'hyperpituitarisme. Cette observation est à rapprocher des travaux de Bianchi qui, par l'étude de dix cas d'hypertension artérielle dans lesquels il a pu faire l'autopsie, croit pouvoir conclure à un rapport entre l'existence de l'hypertension, celle de la basophilie des cellules de l'hypophyse, et celle d'une hypertrophie spongiocytaire. Citons, enfin, les travaux de Fischer et Hewer qui notent une augmentation importante des lipides du cortex surrénal dans l'hypertension essentielle et dans l'hypertension surrénale.

Tout en reconnaissant, avec Etienne-Martin, que ces études méritent d'être approfondies, et en tenant compte des observations faites par Giampalmo, après 800 autopsies, sur les variations de structure micro- et macroscopiques des surrénales, suivant l'âge et l'état pathologique des sujets, on peut conclure à une simultanéité intéressante entre l'hypertension et les lésions anatomiques des surrénales; ces lésions, du reste, sont peut-être plus fréquentes qu'on le pense, car il est possible qu'un trouble fonctionnel surrénalien, même important, n'implique pas nécessairement des lésions décelables par les techniques histologiques actuelles.

b) — *La surrénalectomie.* Malgré un accès chirurgical difficile, et le danger que présente la surrénalectomie partielle bilatérale, cette intervention est actuellement considérée

par plusieurs auteurs français comme la méthode la plus efficace pour lutter contre l'hypertension. Elle a une action certaine sur l'amélioration progressive des troubles subjectifs et le ralentissement de l'évolution de la maladie hypertensive; la survie peut-être très importante si l'intervention a été précoce. La surrénalectomie totale unilatérale, bien qu'insuffisante a, elle aussi, une action certaine sur la maladie hypertensive, probablement supérieure par ses résultats éloignés, à celles des sympathectomies dorso-lombaires (Riser).

c) — *La radiothérapie.* Partant de l'idée que certaines hypertensions artérielles relèvent de facteurs endocriniens, Hutton et ses collaborateurs ont traité par radiothérapie plus de 100 malades. Ces auteurs notent que dans la plupart des cas, l'hypophyse et les surrénales paraissent en cause; aussi le traitement par rayons X a-t-il porté sur ces régions. Le succès paraît remarquable et l'innocuité absolue; l'amélioration se traduit par une chute de la tension, qui varie entre 3 cm pour la systolique, et 1 cm pour la diastolique. Tori avait déjà noté que les rayons X, spécialement dans leurs applications abdominales, comportent une action hypotensive chez les hypertendus.

d) — *Les extraits cortico-surrénaux.* Nous ne ferons que citer l'essai thérapeutique entrepris par Pinès, Pérèra et leurs collaborateurs. Ces auteurs administrent pendant un mois un extrait cortical à des hypertendus, et constatent une baisse de la pression sanguine au repos dans trois cas sur quatre.

e) — *Les éliminations hormonales.* Leur mesure nous paraît être un excellent moyen d'apprécier le fonctionnement de la glande. Des recherches ont été déjà entreprises dans ce sens. Bruger et ses collaborateurs constatent chez le hy-

pertendus une tendance à excréter dans l'urine moins de 17-cétostéroïdes que les sujets normaux. Raab prétend que de nombreux hypertendus ont un taux d'élimination de corticostéroïdes anormalement élevé. Giroud allait beaucoup plus loin en déclarant que tous ces malades ont une élimination hormonale une fois et demie supérieure à la valeur normale, tandis que les hypotendus ont un taux réduit de moitié.

Bien entendu, ces différentes opinions eurent leurs partisans et leurs détracteurs; rappelons en particulier que le test de Giroud — basé sur la semi-contraction des mélanophores — a été violemment critiqué par Riser, qui a obtenu des résultats complètement discordants, sans relations avec la pathologie, et qui ne reconnaît à cette méthode aucune spécificité vis-à-vis des hormones cortico-surrénales.

Cet auteur est d'ailleurs fort peu encourageant lorsque, faisant le bilan des méthodes de dépistage précoce de la malignité d'une hypertension, il constate que la recherche des « testoïdes » et « rénines » dans les humeurs, les épreuves pharmacodynamiques, la biopsie des artérioles périphériques, les variations de calibre capillaire, n'apportent que des documents contradictoires; que les tests des barbituriques, les épreuves orthostatiques n'ont pas de valeur réelle; que les épreuves de susceptibilité à l'adrénaline, à l'histamine sont aussi décevantes que le signe du lacet ou que le test des mélanophores !...

Au milieu d'un aussi grand nombre d'idées, parfois contradictoires, il nous a paru intéressant de tenter une vérification du rôle joué par le cortex surrénal au cours de l'hypertension artérielle. C'est dans ce but que nous nous sommes adressé au dosage des corticostéroïdes urinaires chez des sujets hypertendus. Après l'exposé des résultats que nous avons obtenus, nous verrons quelle interprétation on en peut tirer.

CHAPITRE II

EXPOSE DES OBSERVATIONS

Nous allons tout d'abord résumer une cinquantaine d'observations de malades hypertendus, chez lesquels nous n'avons pu pratiquer en général qu'un seul dosage des 11-Corticostéroïdes urinaires. Chez certains, il eût été intéressant de faire des dosages successifs au fur et à mesure que variaient les chiffres tensionnels, soit sous l'influence d'un régime ou d'un traitement, soit à la suite d'une lésion cardiaque, etc... Cela ne nous a pas été possible.

Dans l'ensemble, nous avons volontairement réduit l'exposé de nos observations :

— aux données intéressant l'évolution de la tension artérielle,

— au contexte clinique (âge, chiffre de la minima, bilan endocrinien, rénal, état cardiaque) qui permet de préciser nature ou stade de l'affection.

Pour quelques malades que nous n'avons pas pu voir nous-même, notre concision est involontaire; veuillé-t-on nous la pardonner !

Nous croyons cependant, dans tous les cas, avoir rassemblé l'essentiel concernant l'hypertension, son évolution comme la détermination de sa nature.

OBSERVATION N° 1

Mme Fau... (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 46 ans.

Femme d'allure masculine : pas de seins, léger hirsutisme, aménorrhée primaire, la malade n'a jamais eu le moindre signe d'une activité ovarienne. Hypertendue ancienne (maxima 27 à 31 ans). Il y a quelques mois, la malade avait une tension à 29-17, accompagnée de céphalées violentes. La tension baisse à la suite d'un petit ictus (17-11) et remonte progressivement à 22-13; actuellement 27-17.

— Métabolisme basal : — 8,5 %

— Constante d'Ambard : 0,061

— 11-*Corticostéroïdes* : 1,5 mgr./24 h.

— 17-Cétostéroïdes : 10 mgr./24 h. (le 1-6-50)

OBSERVATION N° 2

M. Bla...., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 46 ans.

Hypertension découverte en 1948 à l'occasion d'une visite médicale systématique; la tension est à 24-14, alors que le malade affirme avoir eu une tension normale un mois auparavant (16-?). Très grande fatigue depuis cette époque; asthénie, amaigrissement.

— Métabolisme basal : + 57 %

Un traitement iodé ramène la tension à 20-13, et le malade retrouve un état général satisfaisant.

— 11-*Corticoséroïdes* : 4,70 mgr./24 h. (le 15-6-50).

OBSERVATION N° 3

Mme Las..., (avec le Docteur Bergaud), 52 ans.

En 1948, découverte d'une hypertension très importante (> 30-15) accompagnée de céphalées, fatigue générale. Un traitement par le Tétranium améliore rapidement les troubles fonctionnels; l'hypertension, pendant dix-huit mois, est très bien tolérée; elle oscille autour de 20 à 24 pour la maxima, 11 à 14 pour la minima. Subitement, en janvier 1950, la tension remonte à 30-15; on note à ce moment, pour la première fois, un essoufflement assez marqué; les traitements sont impuissants à réduire les chiffres tensionnels, l'hypertension devient maligne, et la malade meurt en juin après deux infarctus consécutifs.

— Examen des urines : normal.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,80 mgr./24 h. (le dosage a été pratiqué 8 jours avant le décès de la malade).

OBSERVATION N° 4

M. Fau..., (avec le Docteur Leger), 21 ans.

Néphrite découverte pendant le service militaire du malade (3 gr. d'albumine). Essoufflement, léger œdème. Malade obèse, présentant des vergetures roses. Hypotrichose. Tension artérielle : 18-10, indice 3.

— La radioscopie révèle un cœur un peu gros.

— Urée sanguine : 0,62 gr./litre puis 0,50 gr./litre.

— P.S.P. 38 % puis 32 % à quinze jours d'intervalle.

— Quelques cylindres dans le sédiment urinaire.

— Examen du fond d'œil : léger œdème à gauche, avec une tension rétinienne à 70 mm.

— 17-Cétostéroïdes : 6,5 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 0,85 mgr./24 h. (le 15-5-50).

OBSERVATION N° 5

Mme Pal..., (avec les Docteurs Dubourg et Duhart), 31 ans.

Grande hypertendue (30-17) opérée le 10 février 1950 du 1er temps d'un Smithwick (côté gauche). La tension tombe rapidement à 15-8 mais remonte progressivent à 19-12 en 3 mois. On envisage alors de pratiquer le 2e temps, et c'est à ce moment qu'est effectué le dosage des 11-Corticostéroïdes. L'intervention sur le côté droit ramène la tension à 14-7, où elle semble stabilisée. Depuis 7 mois, la malade se sent parfaitement bien.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,35 mgr/24 h. (le 19-6-50).

OBSERVATION N° 6

Mme Arl..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 66 ans.

L'hypertension est apparue quelques années après la ménopause (il y a 12 ans). Signes subjectifs importants. En mars 1950, arythmie complète, avec une tension à 24-12. Le rythme cardiaque redevient normal en juin, la tension oscille autour de 22-10.

— 17-Cétostéroïdes : 3,65 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 0,75 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 7

M. Ack..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 66 ans.

Diabétique depuis très longtemps, mal équilibré malgré régime et insuline. Une claudication intermittente permet de mettre en évidence une artérite de la jambe droite. Hypertension : 20-10. Une cure à Royat n'a qu'un résultat fugace. L'hypertension ne semble être qu'un épiphénomène chez un diabétique artério-scléreux.

— 17-Cétostéroïdes : 11,6 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes* : 2 mgr./24 h. (le 24-6-50).

OBSERVATION N° 8

M. Bac..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 62 ans.

Mutilé d'un membre inférieur. Emphysème chronique. En février 1950, arythmie complète; tension artérielle : 24-13. En mars, un traitement par le Novurit ramène la tension à 17-11, taux auquel elle se stabilise jusqu'en septembre. Actuellement, la maxima est remontée à 23, alors que la minima semble rester à 11 ou 12. Gros mangeur, pléthorique.

— 17-Cétostéroïdes : 4,9 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes* : 2,20 mgr./24 h. (le 27-6-50).

OBSERVATION N° 9

M. Arn..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 45 ans.

Hypertension à 18-11 découverte à l'occasion d'examens systématiques. Aucun symptome subjectif. La radioscopie met en évidence un cœur volumineux.

— 17-Cétostéroïdes : 6 mgr./24 h.

— 11-*Cortiscostéroïdes* : 3,05 mgr./24 h. (le 30-6-50)

OBSERVATION N° 10

M. Bau..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 58 ans.

Hypertension découverte il y a un an et demi (20-11), accompagnée de malaises et céphalées. Bronchite. Sclérose pulmonaire. Après traitement, la tension tombe à 15-8, mais une cure intempestive à Luchon fait monter la tension à 23-12. Un traitement par Lipiodol et Inophylline ramène aux chiffres initiaux (20-11), auxquels elle paraît se stabiliser.

— Urée sanguine : 0,32 gr./litre.

— 17-Cétostéroïdes : 5 mgr./24 h. (le 30-6-50).

— 11-*Corticostéroïdes* : 3,20 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 11

B. Dou..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 47 ans.

Hypertension grave évoluant rapidement; mal de Bright. Le 20-9-50, tension à 28-16.

— Urée sanguine : 0,75 gr./litre.

— Albumine urinaire : 3,95 gr./litre.

— 17-Cétostéroïdes : 2 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,80 mgr./24 h.

Le 25-9 :

— Urée sanguine : 2,92 gr./litre.

— Dans les urines : albumine : 0,95 gr./litre et très nombreux cylindres.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,10 mgr./24 h.

En cinq jours, l'urée sanguine monte à 3,80, 4,10 et 4,80 gr./litre et le malade meurt en coma urémique.

OBSERVATION N° 12

Mme Jac..., (avec le Docteur Sarthou), 48 ans.

Hypertension récente : 25-14. Malade fatiguée, se plaignant de céphalées et de douleurs rétrosternales violentes. Semble réfractaire aux traitements.

— Le 28-9, l'examen des urines révèle 0,11 gr./litre d'albumine et une nette pyurie. La malade fait alors une pyélonéphrite à staphylocoques qui cède rapidement à la thérapeutique.

— Pas d'hématies ni d'éléments du rein.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,90 mgr./24 h. (le 2-10-50).

OBSERVATION N° 13

Mme Cap..., (avec le Docteur CAPSEC-LAPORTERIE), 58 ans.

Hypertension à 30-16,5 de découverte récente. La malade fait une saison à Bagnères, après laquelle la tension tombe à 25-14. Deux mois après les chiffres tensionnels sont les mêmes, mais la malade accuse de violentes et pénibles constrictions sternales.

— 17-Cétostéroïdes : 2,60 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,90 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 14

M. Bou.., (avec le Docteur CAPSEC-LAPORTERIE), 66 ans.

Hypertension découverte en juin 1949 (24-15). Un traitement la ramène rapidement à 20-11. Malade décompensé, rebelle à toute thérapeutique cardiaque. Œdèmes multiples, constants dans les jambes en particulier, où ils existent dès le matin; aucun traitement ne peut les faire disparaître. En juillet 49 : 22-13; l'auscultation révèle quelques râles aux bases; en août : 21-11 : apparition des œdèmes; en janvier 1950 : 20-11; après traitement par le « Cortunon », le malade se sent mieux, cependant que les chiffres tensionnels oscillent toujours autour de 20-11.

— Exploration rénale satisfaisante. Urée sanguine : 0,40gr/l.

— 17-Cétostéroïdes : 5,75 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 3,70 mgr./24 h. (le 4-10-50)

OBSERVATION N° 15

Mme Mal..., (avec le Docteur MORETTI), 37 ans.

Hypertension connue depuis quelques mois : 18-13 1/2. Signes subjectifs pratiquement inexistants. Fonctionnement rénal normal.

— 17-Cétostéroïdes : 6 mgr/24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,25 mgr./24 h. (le 11-10-50).

Après traitement de six semaines (sels acidifiants, gardénal, régime, repos), la tension régresse un peu : 18-11,5.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,25 mgr./24 h. (le 31-21-50).

OBERVATION N° 16

Mme Buc..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 75 ans.

Hypertension s'accompagnant de douleurs rétrosternales chez une artério-scléreuse (21-10,5). Hypertension mal supportée chez une malade très fatiguée.

— 17-Cétostéroïdes : 1,6 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,10 mgr./24 h. (le 18-10-50).

OBSERVATION N° 17

M. Bes.., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 20 ans.

Le malade éprouve soudainement quelques malaises en avril 1950. Tension 18-12. Peu à peu s'installe une dyspnée d'effort. En août : 19-13. En novembre : 17-13. Coronarite postérieure. Malade très fatigué.

— Epreuves rénales satisfaisantes.

— 17-Cétostéroïdes : 7 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,25 mgr./24 h. (le 18-10-50).

OBSERVATION N° 18

Mme Che..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 66 ans.

Hypertension ancienne à 24-13. Après épisode coronarien, la tension baisse à 17-9, puis remonte à 20-12; l'état du cœur s'est amélioré, la malade est cependant fatiguée.

— 17-Cétastéroïdes : 2,10 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes* : 4 mgr./24 h. (le 22-11-50).

OBSERVATION N° 19

M. Bou..., (avec le Professeur Leng-Lévy), 52 ans.

L'hypertension remonte à quelques mois et se manifeste par des poussées paroxystiques à 23-14. Le malade a des besoins sexuels considérables, (qui contrastent avec une élimination basse de 17-Cétostéroïdes : 3 mgr./24 h.)

11-*Corticostéroïdes :* 3,35 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 20

M. Hos... (avec le Docteur Bergaud), 47 ans.

Malade atteint d'hypertension maligne. Après une première décapsulation qui fait baisser la tension de 30-16 à 16-10, le malade voit sa tension remonter peu à peu à 24-13. L'auscultation révèle à ce moment un bruit de galop qui disparaît bientôt. On intervient à nouveau (la tension est à 21-13) pour une seconde décapsulation associée à une sympathectomie lombaire. Actuellement, le malade suit le régime de Kempner, associé au Gardénal, à l'Ouabaïne, au repos. La tension est à 20-12.

Les explorations rénales indiquent une lésion sérieuse, vraisemblablement secondaire à la tension.

— Urée sanguine : 0,45 gr./litre.

— Albumine urinaire : 0,20 gr./litre.

— L'examen microscopique du sédiment révèle de nombreux cylindres.

— 11-*Corticostéroïdes* : 2,10 mgr./litre (le dosage a été effectué avant la seconde intervention).

OBSERVATION N° 21

M. Del.., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 59 ans.

Hypertension de découverte récente : 28-13. La radio révèle une ectasie énorme de l'aorte.

— 17-Cétostéroïdes : 3,90 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 2,90 mgr./24 h. (le 13-9-50).

OBSERVATION N° 22

Mme Fey..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 49 ans.

Tension à 23-17, très mal tolérée. Importance particulière des signes subjectifs : céphalées, vertiges... Le traitement fait baisser les chiffres tensionnels à 22-13 sans améliorer les troubles fonctionnels.

— Albumine urinaire : néant.
— 17-Cétostéroïdes : 1 mgr./24 h. et 1,20 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 3,80 mgr./24 h. et 4,20 mgr./24 h. (les deux séries de dosages ont été effectuées à trois jours d'intervalle).

Mme Den..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 64 ans.

OBSERVATION N° 23

La malade croit avoir toujours été hypertendue : 23-16. Cette hypertension s'accompagne d'une dyspnée intense et de douleurs rétrosternales.

— Fonctionnement rénal : bon.
— 17-Cétostéroïdes : 1,20 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 2,30 mgr./24 h. (le 6-11-50).

OBSERVATION N° 24

Mme Pra..., (avec le Docteur Léger), 74 ans.

Malade hypertendue depuis très longtemps. La maxima a été très élevée (jusqu'à 28). Actuellement 24-12. Signes subjectifs réduits, hypertension bien supportée.

— 17-Cétostéroïdes : 0,8 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,8 mgr./24 h. (le 7-11-50).

OBSERVATION N° 25

M. Per... (avec le Docteur Hypoustéguy), 31 ans.

Hypertension de découverte récente : en novembre 1950. Pas de signes subjectifs.

— Urée sanguine : 0,51 gr./litre.
— Albumine urinaire : 0,60 gr./litre.
— Hématies et cylindres dans le culot de centrifugation.
— 17-Cetostéroïdes : 5 mgr./24 h.
— 11-*Costicostéroïdes* : 2 mgr./24 h

Après un mois et demi de repos absolu, et sous l'influence d'un régime strict, la tension baisse à 22-13.

— Urée sanguine : 0,46 gr./litre.
— Albumine urinaire : 0,03 gr./litre.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,25 mgr./24 h.

(Le malade a eu un pneumothorax il y a quelques années, mais l'affection pulmonaire semble fixée depuis longtemps).

OBSERVATION N° 26

M. Gou..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 56 ans.

Malade hypertendu se plaignant de céphalées violentes (17-13). Amélioré par traitement : 15-10. L'électrocardiogramme révèle une coronarite postérieure.

Malade actuellement décédé.

— 17-Cétotéroïdes : 4,20 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,50 mgr./24 h. (le 7-11-50).

OBSERVATION N° 27

M. Rub..., (avec les Docteurs Dubourg et Duhart), 42 ans.

Hypertension grave de découverte récente : 23-13. En mai 50 le malade subit le 1er temps de l'opération de Smithwick; bonne intervention, suites normales, tension abaissée, mais le

malade meurt brusquement en juin.

— 17-Cétostéroïdes : 8,50 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,60 mgr./24 h. (le 10-5-50).

OBSERVATION N° 28

Mme Dur..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 49 ans.

Hypertendue depuis trois ans (27-13). Fait en 1948 un œdème aigu du poumon, après lequel la maxima baisse à 23 (23-13). La malade, extrêmement fatiguée, surmonte très péniblement deux autres crises d'œdèmes aigus. Actuellement tension à 19-13. Lésions rénales importantes. C'est une hypertension systolo-diastolique grave d'emblée, avec participation rénale.

— 17-Cétostéroïdes : 3,75 mgr/24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,35 mgr./24 h. (le 13-9-50).

OBSERVATION N° 29

Mme Bon..., (avec le Docteur Leger), 72 ans.

Hypertension de découverte récente, très bien supportée, ne s'accompagnant d'aucun trouble : 20-10,5.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,40 mgr./24 h. (20-11-50).

OBSERVATION N° 30

Mme Lob..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 59 ans.

Femme ménauposée hypertendue : 23-13. Un traitement iodé ramène cette tension aux chiffres de 17-12, puis 18-10. La tension paraît stabilisée à cette valeur depuis deux ans, malgré la persistance de signes subjectifs assez marqués.

— 17-Cétostéroïdes : 3 mgr./24 h.

— 11-Corticostéroïdes : 1,45 mgr./24 h. (10-10-50).

OBSERVATION N° 31

Mme Sou... (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 45 ans.

Hypertendue depuis deux ans, époque où ont commencé à se manifecter les premiers signes de la ménopause : 26-15. La malade était très lasse, d'aspect triste. Explorations rénales normales; fond d'œil normal; tension actuelle : 23-13, bien tolérée.

— 17-Cétostéroïdes : 6,50 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,85 mgr./24 h. (12-10-50).

OBSERVATION N° 32

M. Lus..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 48 ans.

Hypertension : 22-13 apparue progressivement chez un hépatique, et s'installant avec un ensemble de troubles fonctionnels importants. Bon fonctionnement rénal (albumine urinaire : néant; urée sanguine : 0,30 gr. par litre). Un traitement hépatique ramène la tension à 18-11, et depuis plusieurs mois le malade se sent bien.

— 17-Cétostéroïdes : 17,40 mgr/24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,10 mgr./24 h. (18-10-50).

OBSERVATION N° 33

Mme Lag..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 56 ans.

La malade fait, en mai 1949, un œdème aigu du poumon au cours d'une poussée hypertensive à 27-15. Un an après la tension est encore à 25-15. En septembre 1950 : 23-12; les troubles subjectifs disparaissent, mais la malade reste fatiguée. Les explorations rénales permettent de conclure à une atteinte rénale importante.

— Urée sanguine : 0,50 gr./litre.

— Cylindres urinaires nombreux.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,10 mgr./24 h. (7-11-50).

OBSERVATION N° 34

Mme Rec..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 45 ans.

Malade soignée en 1945 pour une maladie de Basedow s'accompagnant d'une hypertension : 19-10; celle-ci s'abaisse rapidement à 16,5-9, sous l'influence du traitement anti-basedowien. En février 1949, apparition d'un fibrome, tandis que la tension remonte à 20-13. Après hystérectomie, la tension est abaissée 14,5-9, puis remonte à nouveau à 19-13 un mois après; la malade grossit énormément.

— 17-Cétostéroïdes : 9,60 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2 mgr./24 h. (21-11-50).

OBSERVATION N° 35

Mme Dup..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 56 ans.

Hypertension systolo-diastolique post-ménopausique : 23-13, s'accompagnant d'une coronarite postérieure.

— 17-Cétostéroïdes : 1,70 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,15 mgr./24 h. (21-11-50).

OBSERVATION N° 36

Mme Rea..., (avec le Docteur Léger), 58 ans.

La malade souffre depuis dix ans de céphalées, palpitations, étouffements. Bronchite chronique. Hypertension : 26-8. Arythmie s'améliorant rapidement par la digitaline. En septembre 1950, congestion pulmonaire. La tension est toujours à peu près aux mêmes chiffres.

— 17-Cétostéroïdes : 5,75 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 2,05 mgr./24 h. (29-11-50).

OBSERVATION N° 37

Mme Rod..., (avec le Docteur Leger), 71 ans.

Se plaint de vertiges, de céphalées. Doigts morts. Œdème des membres inférieurs. Tension à 25-11. Dyspnée. La radioscopie révèle un gros cœur.

— Urée sanguine : 0,20 gr. par litre.
— Albumine urinaire : 0,01 gr. par litre.
— Fond d'œil normal.
— 17-Cétostéroïdes : 8,75 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,45 mgr./24 h. (29-11-50).

OBSERVATION N° 38

M. Leb..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 59 ans.

Amputé de la cuisse gauche. Hypertendu pléthorique manifestant des troubles circulatoires. Chiffres tensionnels : 20-9. Un traitement et un régime ramènent facilement la maxima au chiffre de 17 de façon durable.

— Fonctionnement rénal normal.
— 17-Cétostéroïdes : 5,85 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 2,55 mgr./24 h. (7-11-50).

OBSERVATION N° 39

M. Sar..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 60 ans.

Le malade est hypertendu depuis quelques années : 25-14. Une hématomyélie contraint le malade à une immobilité pratiquement absolue pendant quelque temps, et c'est à cette occasion que semble s'installer une obéisté qui ira en augmentant. A la suite d'un accident infarctoïde, la tension baisse à 20-13.

— 17-Cétostéroïdes : 6,25 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,60 mgr./24 h. (5-9-50)

OBSERVATION N° 40

Mme Nau..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 71 ans.

Malade vue pour la première fois il y a deux ans au cours d'une crise hypertensive : 21-12. Quelques mois après, l'auscultation révèle une arythmie complète, alors que la maxima atteint 25 (25-12). En 1949, le rythme redevient normal, tandis que la tension baisse à 19-9. Actuellement le fonctionnement cardiaque est bon; la tension est de 25-12. Terrain polysclé-reux.

— 17-Cétostéroïdes : 2,25 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,20 mgr./24 h. (11-7-50).

OBSERVATION N° 41

M. Mon..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 52 ans.

Hypertension grave remontant à une quinzaine d'années; le malade a toujours mal supporté sa tension : céphalées, vertiges, mouches volantes. En 1949, tension à 28-14. En 1948, après un épisode coronarien, la tension baisse à 22,5-13, puis remonte bientôt à 25-13. Le malade a de nombreuses crises d'angor.

Hypertension systolo-diastolique grave accompagnée de coronarite.

— 17-Cétostéroïdes : 7,50 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,80 mgr./24 h. (10-9-50).

OBSERVATION N° 42

Mme Lal..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 69 ans.

Hypertension grave, rebelle à toute thérapeutique : 27-16. Cette tension très élevée est sans doute à l'origine de graves accidents oculaires (amaurose par hémorragies rétiniennes). Participation rénale secondaire importante.

— 17-Cétostéroïdes : 1,30 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,05 mgr./24 h. (12-12-50).

OBSERVATION N° 43

— M. Vac..., (avec le Docteur Capsec-Laporterie), 25 ans.

Légère hypertension systolique : 17-9 chez un sujet jeune. Cette hypertension, sous l'influence du traitement reste aux environs de 17-7. Le malade se plaint des jambes, sans que l'on puisse cependant mette en évidence une lésion artéritique ou une insuffisance aortique.

— 17-Cétostéroïdes : 3,50 mgr./litre.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,10 mgr./litre (19-12-50).

OBSERVATION N° 44

M. Ant.., (avec le Docteur Balans), 40 ans.

Hypertension de découverte récente (20-14) s'accompagnant de quelques céphalées, mais très bien supportée dans l'ensemble.

— Bon fonctionnement rénal.

— Urée sanguine : 0,20 gr./litre.

— Albumine urinaire : néant.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,20 mgr./24 h. (3-11-50).

OBSERVATION N° 45

Mme Hor.., (avec le Docteur Leger), 69 ans.

Hypertension très élevée (maxima supérieure à 30, minima 16,5) qui se révèle en juin 1950 par quelques phénomènes subjectifs : essoufflement, barre rétrosternale, oppression thoracique. Œdème dès membres inférieurs avec signe du godet.

— La radioscopie montre un gros cœur.

— L'examen des urines est normal.

— Le fond d'œil présente des veines dilatées et le signe du croisement.

— 11-*Corticostéroïdes :* 4,50 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 46

Mme Soc..., (avec le Docteur Leger), 77 ans.

Hypertension de découverte récente. Bien supportée malgré de rares migraines : 26-13.

Urée sanguine : 0,36 gr./litre.

— Examen des urines, normal.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,30 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 47

Mme Mal...., (avec le Docteur Dugoujon), 31 ans.

Hypertension récente à la suite d'une néphrite. Tension actuelle : 24-15.

— Urée sanguine : 0,29 gr./litre.

— Nombreux cylindres granuleux et hyalins.

— Albumine urinaire : 0,40 gr./litre.

— P. S. P. : 49 %.

— 11-*Corticostéroïdes :* 1,5 mgr./24 h. (3-11-50).

OBSERVATION N° 48

M. Jul.., (avec le Docteur Clavé), 68 ans.

Sujet hypertendu depuis une vingtaine d'années. Tension actuelle : 25-14. La tension se maintient toujours aux environs de ces chiffres malgré traitements et régimes. Le malade présente des signes subjectifs très accentués. Atteinte rénale ancienne mais légère.

Hypertension essentielle à évolution très lente qui a sans doute lésé le rein secondairement.

— Urée sanguine : 0,35 gr./litre.

— Albumine urinaire : 0,02 gr./litre.

— L'examen microscopique du sédiment urinaire révèle quelques fragments de cylindres granuleux.

— 17-Cétostéroïdes : 7 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,85 mgr./24 h. (26-10-50).

OBSERVATION N° 49

Mme Car... (avec le Docteur Chassaigne), 46 ans.

Hypertension de découverte récente : 22-10. L'examen des urines révèle une légère atteinte rénale :

— Albumine : 0,01 gr./litre.
— Quelques cylindres hyalins.
— 11-*Corticostéroïdes :* 2,90 mgr./24 h. (6-11-50).

OBSERVATION N° 50

Mme Dul..., (vec le Docteur Cougoul), 60 ans.

Hypertension datant de quelques années, attribuée à une cause rénale. Néphrectomie gauche en juin 1950 pour hydronéphrose importante avec gros rein. La tension passe de 19-13 avant l'intervention, à 21-13 à gauche et 18-12 à droite, après quelques semaines.

— Urée sanguine : 0,50 gr./litre.
— Albumine urinaire : 0,33 gr./litre.
— Cellules rénales, hématies et cylindres dans le sédiment.
— 11-*Corticostéroïdes :* 1,90 mgr./24 h. (13-11-50).

OBSERVATION N° 51

M. Pro..., (avec le Docteur Moretti), 38 ans.

Hypertension essentielle (21-11) chez un sujet jeune, se traduisant en particulier par des signes d'hypertension cranienne. L'étude du fond d'œil révèle une tension rétinienne élevée.

— OD : 95 mm.; OG : 85 mm.
— Fonctionnement rénal normal.
— 17-Cétostéroïdes : 4,50 mgr./24 h.
— 11-*Corticostéooïdes :* 1,40 mgr./24 h. (12-12-50).

OBSERVATION N° 52

Mme Rav..., (avec le Professeur Traissac), 47 ans.

La malade présente en septembre 1950 une ensemble de signes très confus : douleurs dans l'hypochondre droit (cholécystite possible, non améliorée par une cure à Vichy); la malade a eu il y a deux ans une congestion pulmonaire; en octobre 1949, douleurs polyarticulaires salicylo-résistantes; récidive d'une crise analogue en 1945 qui « aurait lésé le cœur » (?); en mai 1950, colique néphrétique droite. Malade obèse, d'une nervosité extrême. Hyperthyroïdie (confirmée par une métabolisme basal élevé) s'accompagnant de tachycardie. Hyperfolliculinie probable.

La malade fait d'autre part des accès d'hypertension paroxystique ; lors de deux examens successifs à trois jours d'intervale, la tension passe de 22-9, indice 5, à 16-9, indice 3, sans aucun traitement. A la palpation, on sent une masse sous-hépatique : gros rein ? tumeur surrénale ?

— 17-Cétostéroïdes : 3,05 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes* : 9,05 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 53

Mme Bou... (avec le Docteur Bergaud), 46 ans.

Hypertendue jeune, scléreuse et spasmodique, avec hypertension relative du segment céphalique; la malade se plaint de céphalées de la nuque; le fond d'œil est normal mais la tension rétinienne est élevée. Après traitement par le Tetranium, la tension passe de 26-15 à 19-11.

La malade présente en outre, un hirsutisme marqué; développé principalement au niveau du visage, nécessitant une rasage quotidien. La malade est bien réglée.

L'exploration de la fonction rénale met en évidence une azotémie relativement élevée (0,58 gr./litre) et une légère albuminurie. Est-ce une atteinte rénale secondaire à l'hypertension ?

La radiographie révèle l'existence d'une tumeur surrénale.

— 17-Cétostéroïdes : 8 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes* : 1,43 mgr./24 h.

OBSERVATION N° 54

M. Bal..., (avec le Docteur Bergaud), 54 ans.

Angineux coronarien et instable tensionnel. Au cours d'un même examen chez ce malade qui est venu voir son médecin pour dyspnée d'effort, la tension passe, en quelques minutes de 23-8 à 20-10, puis à 15-10. Malade fatigué, ce qui est habituel chez ces hypertendus instables.

— Albumine urinaire : 0,50 gr./litre.

— 17-Cétostéroïdes : 7,70 mgr./24 h.

— 11-*Corticostéroïdes* : 2,40 mgr./24 h.

CHAPITRE III

DISCUSSION DES OBSERVATIONS

En présence de ces résultats, une première constatation s'impose : *il y a chez certains hypertendus des taux élevés d'élimination des* 11-*Corticostéroïdes* — de 3 à 5 mgr. — alors que sur un nombre égal de sujets normaux non hypertendus, nous n'avons pas trouvé d'élimination supérieure à 2.75 mgr. par 24 heures. Cela semble confirmer certains travaux de Raab (1941) qui, faisant des dosages d'hormones surrénaliennes (adrénaline et hormones corticales) dans le sang de sujets hypertendus, concluait qu'il ne semble pas y avoir de relation nette entre le taux des corticostéroïdes et les chiffres tensionnels, mais que l'on trouve un taux anormalement élevé de ces corps chez certains hypertendus.

Ce premier point étant mis en évidence, nous avons recherché si les taux élevés ne correspondaient pas à une forme particulière de l'hypertension, et pour cela nous avons classé nos observations d'après les renseignements cliniques que nous possédions. Certes, les hypertensions peuvent rarement être ramenées à une étiologie précise, et pour notre classification nous avons dû tenir compte du terrain et des circonstances de l'hypertension. C'est ainsi

que la sclérose, la pléthore, la coïncidence ménopausique, les lésions rénales, qui ne sont peut-être qu'autant « d'étiquettes de facilité », nous ont servi à rassembler des observations en partie superposables.

Nous avons réuni en particulier sous le nom « hypertension essentielle », tous les cas qui nous paraissent ressortir d'une hypertension artérielle primitive, permanente, solitaire; nous savons combien peut-être discuté le terme « essentiel » lorsqu'il s'applique à un syndrome qui n'existe pas longtemps à l'état de pureté; il nous a paru cependant préférable de l'utiliser, tout au moins à titre provisoire. Nous verrons d'ailleurs, à la fin de ce travail, comment peut être interprétée cette notion d'hypertension essentielle.

Nous avons ainsi séparé six groupes, que nous reproduisons dans le tableau ci-dessous (Tableau I).

Ce tableau comprend donc :

2	cas d'hypertension	des pléthoriques.
7	— —	des artérioscléreux.
8	—	endocrinienne.
1	—	chez un sympathicotonique.
23	—	essentielle.
13	—	s'accompagnant de lésions rénales.

Nous allons reprendre successivement ces différents groupes en rappelant le taux d'élimination des 11-Corticostéroïdes correspondant à chaque cas.

1° Hypertension des pléthoriques.

Observations n° 8 et 38. Taux des 11-Corticostéroïdes : 2,20 et 2,55 mgr./24 h., soit deux cas d'élimination normale.

Ceci ne doit pas nous surprendre, car les hypertendus pléthoriques voient souvent leur tension diminuer avec

TABLEAU N° 1

N° de l'observation	En grammes 24 heures	
	17-Cétost.	11 Corticost.
Hypertension des plétoriques		
8	4,90	2,20
38	5,85	2,55
Hypertension des artério-scléreux		
7	11,60	2
16	1,60	4,10
24	0,80	1,80
29	—	2,40
36	5,75	2,05
37	8,75	1,45
40	2,25	1,20
Hypertension endocrinienne		
1	10	1,50
2	—	4,70
6	3,65	0,75
30	3	1,45
31	6,50	2,85
34	9,60	2
35	1,70	2,15
52	3,05	9,05
Hypertension chez un sympathicotonique		
43	3,50	1,10
Hipertension avec atteinte rénale		
4	6,50	0,85
11	2	1,80 et 1,10
20	—	2,10
25	5	2,00 et 1,25
28	3,75	2,35
33	—	2,10
42	1,30	1,05

N° de l'observation	En grammes 24 heures	
	17-Cétost.	11-Corticost.
Hypertension avec atteinte rénale (suite)		
47	—	1,50
48	7	1,85
49	—	2,90
50	—	1,90
53	8	1,43
54	7,70	2,40
Hypertension "essentielle"		
3	—	4,80
5	—	1,35
9	6	3,05
10	5	3,20
12	—	4,90
13	2,60	2,90
14	5,75	3,70
15	6	4,25 et 1,20
17	7	4,25
18	2,10	4
19	3	3,35
21	3,90	2,90
22	1 et 1,20	4,20 et 3,80
23	1,20	2,30
26	4,20	1,50
27	8,50	4,60
32	17,40	2,10
39	6,25	1,60
41	7,50	4,80
44	—	4,20
45	—	4,50
46	—	1,30
51	4,50	1,40

une relative facilité sous la seule influence d'un régime approprié, signant ainsi une affection bénigne, tout au moins à son début, sans lésion organique profonde ni retentissement endocrinien notable.

2° Hypertension des artério-scléreux.

Observations n° 7, 16, 24, 29, 36, 37 et 40, auxquelles correspondent les taux suivants : 2; 4,10; 1,80; 2,40; 2,05; 1,45 1,20. Soit une seule élimination supérieure à la normale sur 8 cas. Encore faut-il noter que la malade ayant un taux de corticostéroïdes de 4,10 mgr./24 h. supporte mal son hypertension qui est une hypertension grave. On peut penser que l'artériosclérose, évidente actuellement chez cette malade de 75 ans, n'est qu'un phénomène surajouté à une hypertension solitaire durable.

3° Hypertension endocrinienne.

Nous avons groupé certains cas d'hypertension intéressant des femmes ménopausées (1 cas), des basedowiens (2 cas), un cas possible de tumeur surrénalienne. Observations n° 1, 2, 6, 30, 31, 34, 35, 52, auxquelles correspondent respectivement les éliminations suivantes : 1,50; 4,70; 0,75; 1,45; 2,85; 2; 2,15; 9,05.

Les cas 6, 30, 31 et 34 sont des hypertensions de la ménopause; ils correspondent à des taux normaux de corticoïdes.

L'observation n° 2 est celle d'un basedowien dont l'hypertension et l'état général ont été très améliorés par un traitement iodé; le taux des 11-corticostéroïdes est cependant élevé. La malade n° 34, hyperfolliculinique et hyperthyroïdienne traitée, a actuellement un taux normal.

Restent les cas 1 et 52, difficiciles à définir, mais qui rentrent dans le cadre des affections endocriniennes. La ma-

lade n° 1, dont les corticostéroïdes sont normaux, a une élimination des 17-cétostéroïdes élevée (10 mgr./24 h.), en rapport avec l'hirsutisme et l'aspect androgénique qu'elle présente. Quant à l'observation n° 52, elle correspond peut-être à une tumeur de la surrénale, bien qu'aucune preuve radiologique n'ait encore été apportée; elle met en évidence un syndrome polyendocrinien sur un terrain sympathicotonique; il aurait été particulièrement intéressant de multiplier les dosages d'hormones cortico-surrénales chez cette malade : cela pourrait dans une certaine mesure aider à appuyer le diagnostic de tumeur de la corticosurrénale, au cas où plusieurs dosages consécutifs indiqueraient une élimination hormonale constamment élevée; tandis qu'une variation notable des taux de corticostéroïdes éliminés serait en faveur d'une hypertension instable sympathicotonique.

4° Hypertension chez un sympathicotonique.

L'observation 43, ne serait-ce que par le fait qu'elle est isolée, est insuffisante pour que nous puissions avoir une opinion sur les hypertensions chez les sympathicotoniques.

5° Hypertension « essentielle ».

Avec ce groupe, nous abordons la partie la plus importante du tableau. Nous constatons, en effet, que cette catégorie d'hypertension est de loin celle qui contient le plus fort pourcentage d'éliminations hormonales élevées. Certes, les cas rapportés dans ce groupe n'ont pas tous un taux de corticostéroïdes élevé, mais presque tous les taux élevés que nous avons notés chez des hypertendus figurent parmi ces 23 cas d'hypertension solitaire.

Et même, si nous reprenons les observations une à une, nous constatons que les cas d'hypertension grave, hyper-

tension *maligne* mal supportée par les malades et à évolution rapide, correspondent généralement à des *éliminations élevées* d'hormones corticales (Observations 3, 12, 14, 17, 18, 22, 27, 41, 45). Peut-on en conclure une valeur pronostique du dosage des 11-corticostéroïdes urinaires dans l'hypertension artérielle ? Nous avons trop peu d'observations pour répondre par l'affirmative, mais nous pouvons penser qu'il y a une probabilité de gravité chaque fois que l'élimination des hormones cortico-surrénales est très augmentée chez un hypertendu.

6° Hypertension s'accompagnant de lésions rénales.

C'est intentionnellement que nous avons groupé tous les cas dans lesquels un examen d'urine nous a révélé une atteinte rénale, même légère en apparence. Nous avons ainsi rassemblé des observations fort dissemblables, plusieurs maladies de Bright (observations 20, 25, 28, 33, 47) — parfois à leur stade terminal (observation 11) —, quelque cas d'hypertension présentant les caractères d'une hypertension essentielle, mais s'accompagnant d'une légère atteinte rénale (observation 18), enfin un cas d'hypertension attribué à une importante hydronéphrose unilatérale (observation 50). Malgré la diversité de ces cas, on peut constater que tous, ou presque tous, correspondent à des *éliminations normales d'hormones surrénales*. Nous n'avons qu'une exception, représentée par l'observation 19, dans laquelle le chiffre trouvé, d'ailleurs peu augmenté (2,90 mgr./24 h.), est supérieur à la normale.

Que conclure de cette constatation ? On peut penser que l'existence d'une lésion rénale s'oppose à l'élimination des corticostéroïdes en quantité supérieure à la normale; en effet, si cette hypothèse est exacte, nombre de cas d'hypertension parmi les 13 observations rassemblées dans ce der-

nier groupe, concernant des hypertensions graves à évolution parfois rapide, sembleraient devoir s'accompagner d'éliminations hormonales élevées. Nous ne pourrons pas affirmer qu'il en est ainsi, qu'il existe réellement un barrage rénal vis-à-vis des corticostéroïdes, tant que nous ne connaîtrons pas les éliminations hormonales habituelles chez les néphritiques non hypertendus, et tant que ne sera pas réalisée une clearance des substances corticales. Cette clearance ne peut être pratiquée directement, car le dosage des hormones cortico-surrénales dans le sang n'est pas réalisable avec précision avec les procédés chimiques actuels, et nous avons vu combien peuvent être critiqués les procédés physiologiques. C'est à l'emploi des isotopes qu'il faudra s'adresser; soit le deutérium, qui entrerait — en proportion connue — dans la constitution de la substance injectée (cortisone par exemple) et dont on déterminerait la teneur dans les produits d'élimination de cette substance; soit l'isotope radioactif du carbone, qui permettrait un dosage beaucoup plus précis, grâce aux méthodes modernes d'appréciation de quantités infinitésimales de substances radioactives.

Sous réserve de confirmations ultérieures, nous pouvons, semble-t-il, tirer les deux conclusions suivantes :

— d'abord qu'il paraît y avoir un « *barrage rénal* » dans l'élimination des corticostéroïdes chaque fois que le filtre rénal est lésé;

— et par voie de conséquence, que le dosage des corticostéroïdes urinaires n'a de valeur que si l'on a pu vérifier au préalable l'*intégrité des reins.*

Ces résultats sont à rapprocher des conclusions de certains travaux de Raab qui, dosant *dans le sang* l'adrénaline et les principes cortico-surrénaux, trouve des taux particulièrement élevés dans l'hypertension rénale en cas d'insuffisance cardiaque ou de stase pulmonaire, ainsi que dans

l'insuffisance rénale et dans l'urémie. Tout se passe comme s'il y avait une concentration sanguine de ces substances cortico-surrénaliennes par défaut d'élimination rénale.

Mais le problème se pose de savoir si une hypertension artérielle solitaire — nous rappelons que nous définissons ainsi une hypertension ne se traduisant par aucune lésion organique — qui s'accompagne d'une élimination exagérée d'hormones cortico-surrénales va, au moment de son « virage » vers des complications vasculaires ou rénales, entraîner désormais une élimination normale des corticoïdes surrénaux.

Une explication peut être donnée en ce qui concerne les complications rénales si l'on veut admettre l'hypothèse que nous venons de développer. Mais comment expliquer que la sclérose artérielle soit, elle aussi, un obstacle à l'élimination ou l'élaboration des corticostéroïdes ? On peut envisager une relation directe entre les altérations artérielles et la diminution des corticoïdes, en supposant que les artérioles du cortex surrénal sont elles-mêmes atteintes de ralentissent l'activité de la glande qui est obligée de réduire sa production d'hormones. Cette atteinte secondaire des vaisseaux artériels se comporterait comme une artériosclérose primitive; or, nous savons que les artério-scléreux hypertendus supportent généralement bien leur tension élevée, comme si ces sujets, habitués à une hypertension « figée », n'avaient pas d'efforts à fournir — tout au moins du côté de leurs surrénales pour surmonter leur maladie. Nous verrons que cette hypothèse peut trouver sa justification si l'on admet que la maladie hypertensive entre dans le cadre des maladies dites d'adaptation de Selye; il se peut, en effet, que ce stade de « stabilisation » de la maladie hypertensive corresponde à la phase de résistance du syndrome général d'adaptation, pendant laquelle l'activité réduite du cortex surrénal contraste avec l'hyperactivité qui traduit la phase précédente de contre-choc.

Nous nous proposons de multiplier les dosages chez les malades dont le taux élevé de corticostéroïdes paraît correspondre, au moment du premier dosage que nous publions maintenant, à une hypertension solitaire. Ce travail devra

Nous espérons réaliser ainsi une étude plus complète de cette maladie hypertensive.

CHAPITRE II

ESSAI D'UNE EXPLICATION PATHOGÉNIQUE

tionnels qui sont ceux d'une altération rénale grave. En réalité, il faut considérer que dans la presque totalité des cas d'hypertension *récente*, le rein n'est pas lésé, tout au moins d'une façon appréciable par les méthodes d'exploration dont on dispose; l'atteinte rénale ne serait donc qu'une conséquence de l'hypertension. L'élévation tensionnelle, primitivement isolée — c'est « l'hypertension solitaire », « l'hypertension essentielle » — se complique secondairement de troubles cardiaques, vasculaires ou rénaux, par des processus de *sclérose*. Il faut noter cependant l'existence de la « forme rénale » de l'hypertension artérielle, dans laquelle les troubles rénaux de l'hypertension coexistent dès l'origine et marchent de pair durant toute l'évolution de la maladie hypertensive; mais là encore on peut se demander si le fait que néphrite et hypertension ont des évolutions parallèles entraîne nécessairement comme conclusion que l'une est la conséquence de l'autre. On connaît en effet des néphrites qui n'entraînent jamais d'hypertension, de même que bien des cas d'hypertension, nous venons de le dire, évoluent un certain temps sans entraîner de troubles rénaux.

Que dire aussi des lésions rénales unilatérales s'accompagnant fréquemment d'hypertension ? Dans de nombreux cas de pyélonéphrites chroniques, lithiase rénale, périnéphrite sclérolipomateuse, tuberculoses et tumeurs rénales, l'origine lésionnelle rénale et l'hypertension coexistante est démontrée par sa disparition après le traitement. Il n'en est cependant pas toujours ainsi. La pathologie se charge de réaliser des exclusions ou des destructions parfois massives du parenchyme rénal (certaines néphroses, tuberculoses ou lithiases) sans que la tension subisse le contre-coup de ce qui se passe au niveau de l'appareil rénal.

— *L'argument anatomique* repose sur le fait que l'autopsie des sujets hypertendus révèle en général des lésions rénales; mais il convient de reconnaître que ces constatations sont faites après que le sujet ait été victime des complications dont nous parlions il y a un instant. On oppose même à cet argument anatomique certaines autopsies pratiquées à la suite d'accidents mortels prématurés survenant chez des hypertendus avérés; la littérature médicale contient ainsi quelques observations qui montrent une structure histologique parfaitement saine et normale des reins chez de tels sujets (Ménétrier, Widal et Bordin, Froin et Rivet, Vaquez, Donzelot et Geraudel, Langeron et Delcour...).

Dans une étude approfondie de l'exploration fonctionnelle du rein des hypertendus, Ryckewaert employant les tests nouveaux que sont la clearance du mannitol et celle de l'acide para-amino-hippurique, arrive aux conclusions suivantes :

— si l'hypertension vient de s'installler, les épreuves sont normales, le rein n'est pas lésé.

— si l'hypertension existe depuis un certain temps, l'épreuve à l'acide para-amino-hippurique, seule abaissée (et bien avant que les autres épreuves classiques indiquent une lésion rénale), traduit une insuffisance tubulaire;

— dans les cas explorés plus tardivement, l'abaissement des deux épreuves traduit une atteinte plus nette du tissu rénal, mais le défaut d'élimination de l'acide para-amino-hippurique, plus marqué que celui du mannitol, indique une perturbation inverse de celle que l'on constate dans les glomérulo-néphrites.

— Restent les *faits expérimentaux* qui montrent que l'on peut, par compression, résection partielle, des reins, obtenir une hypertension durable. En 1933, Goldblatt réussit à provoquer une hypertension durable en réalisant une isché-

mie rénale par pincement de l'artère rénale. De nombreux travaux sont venus apporter des confirmations à cette expérience. On admet que le rein ainsi ischémié donne naissance à une substance appelée *rénine*, que Tigerstedt et Bergmann avaient déjà isolée en 1898, qui agirait sur une α-globuline formée dans le foie, l'*hypertensinogène* ou « rénin-activator », pour donner « l'angiotonine » ou *hypertensine;* c'est cette dernière substance vaso-constrictive qui serait responsable de l'hypertension.

Cette notion de l'hypertension rénale semble reposer sur des bases expérimentales solides depuis les travaux de Pasteur-Vallery-Radot et ses collaborateurs reprenant les expériences de Goldblatt. La conclusion de ces auteurs est qu'il peut exister — à côté de l'hypertension compliquée de sclérose rénale — une hypertension sans signes de défaillance des fonctions du rein, et cependant d'origine rénale; l'expérience de Houssaye et Fasciolo provoquant une hypertension immédiate en transplantant au cou d'un chien normal un rein dont l'artère était comprimée depuis un certain temps, et qui avait provoqué chez son porteur une hypertension chronique, en est une brillante confirmation.

Mais si l'existence de la rénine n'est plus discutée, si on connaît, depuis Page, le mécanisme de son rôle d'enzyme activateur vis-à-vis de l'hypertensinogène, on se demande si ce couple rénine-hypertensinogène n'a pas une action fugace, importante seulement dans les premiers stades de l'hypertension rénale. Certains auteurs même, en particulier Haynes et Dexter, cherchant à déterminer la présence et le taux de la rénine dans le sang rénal veineux de sujets normaux ou hypertendus, retrouvent cette substance avec une fréquence et une intensité sensiblement comparables dans les deux catégories de sujets examinés. Page, Grollman et Dumont remarquant que les animaux qui ont reçu des injections répétées de rénine ne répondent plus par une

augmentation de leur tension artérielle à de nouvelles injections de cette substance, et cherchant à déterminer la nature des facteurs nouveaux qui freinent l'action de la rénine constatent que tout se passe comme si l'organisme sécrétait une substance antagoniste de la rénine ou de l'angiotonine. Cette substance hypotensive, *l'hypertensinase*, isolée à partir de broyats de reins frais de porc, et expérimentée sur des chiens hypertendus, a donné des résultats spectaculaires, qui se sont montrés cependant moins concluants en clinique humaine. Haynes et Dexter notent d'autre part, que si la concentration en rénine, au cours de l'hypertension provoquée par constriction de l'artère rénale chez le chien, atteint son maximum au bout d'une semaine, puis décroît, la teneur du plasma en hypertensinase et hypertensinogène varie peu pendant le développement de l'hypertension.

Nous n'insisterons pas davantage sur la notion de l'hypertension artérielle dûe à des substances chimiques élaborées ou métabolisées par le rein. Les travaux sont nombreux qui rendent responsables de l'hypertension tantôt la rénine, tantôt le « néphrine » (Euger) tantôt la « dopadécarboxylase » (Holtz et coll.) tantôt « l'oxytyramine » (Holtz) ou d'autres acides aminés (Rajchmann), cependant qu'une substance hypotensive obtenue par injection au lapin de rénine humaine ou animale, « l'antirénine », aurait été isolée par Delaunay et ses collaborateurs. Nous ne ferons qu'indiquer également la prétendue découverte par Schroeder d'une substance non encore identifiée qui serait responsable de l'hypertension chez les êtres humains.

Que pouvons-nous conclure des données apportées par ces travaux récents ? Depuis la découverte de Goldblatt, il n'est pas douteux que le rein soit capable à lui seul de produire un état d'hypertension artérielle ressemblant exactement à l'hypertension essentielle humaine. Cette hyper-

tension, dûe à la libération par le rein même d'une substance agissant par voie humorale est pourtant évitée, comme l'a démontré Selye, par l'extirpation préalable du lobe antérieur de l'hypophyse ou du cortex surrénalien. D'autre part, cet auteur constate que l'injection d'extraits de ces organes peut, à elle seule, reproduire tout le syndrome. Cela permet de penser que l'action hypertensive des hormones cortico-surrénales et antehypophysaires pourrait être dûe à une action sur le rein qui, en libérant de la rénine, provoquerait directement les symptômes de la maladie hypertensive.

3° Théorie vasculaire.

Cette théorie, défendue par l'école allemande depuis Vohlard et Fahr, est basée sur la *sclérose* des vaisseaux; elle fait de l'hypertension artérielle, le résultat d'une *hypertonie artérielle périphérique*. Farber et ses coll. étudiant les artérioles cutanées au cours de l'hypertension essentielle, notent un épaississement de la paroi du vaisseau, un rétrécissement de la lumière, et parfois même une oblitération plus ou moins complète. Il y a en plus hyperplasie de la média et épaississement de la lame élastique interne que l'on rencontre parfois chez l'homme sain. Rappelons la distinction que Vohlard établit parmi les hypertendus : les malades « blancs », atteints de sclérose artériolaire, et les « rouges » chez lesquels la sclérose est localisée dans les gros troncs artériels. On convient actuellement que la sclérose aortique comme la sclérose artérielle généralisée, est une conséquence d'un état hypertensif prolongé; expérimentalement d'ailleurs, Carrel et Guthrie montrent qu'un vaisseau normal soumis à une pression anormalement élevée se sclérose à la longue. Quant au système artériolo-capillaire, au niveau duquel siègent les résistances

périphériques, il semble avoir des rapports étroits avec l'hypertension, soit parce qu'il est l'objet d'une lésion qui peut être elle-même secondaire au processus hypertensif, comme c'est le cas pour les grosses artères, soit parce qu'il est le siège d'un *spasme*. Ce phénomène spasmodique correspond aux accidents « en éclipse » que l'on a pu observer directement au niveau des vaisseaux rétiniens durant certains à-coups hypertensifs; mais c'est toujours un spasme passager, alors que l'hypertension essentielle — dans la mesure où cette entité pathologique persiste à l'état de pureté — est un phénomène permanent, donc difficile à définir comme étant la conséquence d'un trouble passager, « spasmodique ». Pal imagine que le système artériolo-capillaire peut exister dans un état d'*hypertonie* voisin du spasme; cet état serait dû à un déséquilibre des fonctions tonique et kinétique des fibres lisses. Le problème de la pathogénie de l'hypertension n'est pas pour cela résolu, car l'on ne connaît pas l'origine de cette hypertonie des artérioles et des capillaires.

2° Théorie nerveuse.

Les conceptions nerveuses de l'hypertension artérielle reposent sur ce que l'on appelle le « système régulateur » de la tension, système complexe qui s'est récemment enrichi des notions concernant le *sinus carotidien*. En effet, les recherches effectuées durant les vingt dernières années par Hering et Heymans ont montré que la tension artérielle est assurée par des réflexes végétatifs proprioceptifs; autrement dit, c'est la pression artérielle qui se règle elle-même, les fluctuations de la pression endo-vasculaire déclenchant, par un réflexe automatique, les réactions compensatrices nécessaires au maintien de la tension artérielle générale dans ses limites physiologiques. Deux territoires artériels

sont responsables de cette régulation automatique; la zone cardio-aortique et la zone des sinus carotidiens. Si la tension augmente dans l'aorte ou dans la carotide, le cœur se ralentit, diminue son débit, et la résistance des petits vaisseaux périphériques diminue, permettant, par leur vasodilatation, la mise en dépôt d'une partie de la masse sanguine. Si au contraire, la tension vient à baisser dans les mêmes grosses artères, les mêmes éléments déclenchent des réflexes inverses. Les nerfs qui transportent ces réflexes sont, pour le sinus carotidien, le nerf de Héring, et pour la région cardio-aortique, le nerf de Cyon. Cet influx centripète aboutit au niveau du centre vaso-moteur bulbaire d'où partent les influx centrifuges de réponse par l'intermédiaire du pneumogastrique et surtout du sympathique, capables de faire varier le rythme cardiaque et la lumière des vaisseaux.

Il est dès lors facile de prévoir que pour obtenir un effondrement de la pression artérielle, il suffit d'enlever la chaine sympathique ou d'exclure le centre vaso-moteur bulbaire, de même que pour obtenir un état d'hypertension expérimentale, il faut sectionner les deux nerfs de Héring, et les deux nerfs de Cyon, qui sont non seulement les voies centripètes de la régulation de la tension artérielle, mais également des nerfs freinateurs permanents de cette tension.

Il semble, en outre, qu'il existe une interaction entre le sinus carotidien et la cortico-surrénale, le sinus se comportant comme une zone régulatrice de la sécrétion adrénalinique en rapport avec la tension artérielle. On a pensé que le sinus carotidien, ou plutôt le « glomus carotidien » siégeant dans l'épaisseur de l'adventice de la bifurcation vasculaire et en connection avec un grand nombre d'éléments nerveux d'un type particulier, posséderait une sécrétion interne, la carotidine, antagoniste de l'adrénaline. On a même envisagé de pratiquer une infiltration d'un ou des deux si-

nus pour obtenir une exaltation de l'activité surrénalienne.

A côté des troubles de la tension artérielle dûs à des modifications du système régulateur sino-carotidien ou cardio-aortique, il existe d'autres cas de poussées hypertensives transitoires d'origine nerveuse, s'observant en particulier au cours de chocs émotionnels, d'embolies cérébrales, de compressions encéphaliques, d'englobements d'un pneumogastrique par une tumeur, de syndromes douloureux solaires, hépatiques, néphrétiques, angineux. On connaît aussi quelques cas d'hypertension artérielle permanente liée à une hémorragie, à une tumeur du III[e] ventricule ou à une encéphalite.

On sait enfin que la pression baisse sous l'effet des anesthésies ou de l'injection de sympathicolytiques et que les sympathectonies provoquent une chute tensionnelle de durée éphémère.

Peut-on admettre cependant l'hypothèse d'une maladie primitive et autonome du système neuro-végétatif comme le font certains auteurs ? (Laubry, Kylin, Kerppola...). La preuve de cette atteinte primitive du système neuro-végétatif manque complètement et il ne semble pas que l'on puisse la trouver dans les tests si discutables destinés à apprécier le tonus du sympathique et du parasympathique. Il est plus vraisemblable que l'hypertension est le retentissement d'un déséquilibre neuro-végétatif provoqué par un trouble humoral, soit d'origine endocrinienne, soit d'origine métabolique.

4° Théorie surrénale.

Soutenue par Vaquez en 1901, appuyée par les travaux de Josué, Aubertin et Ambard, Ménétrier et Bloch, cette théorie repose en particulier, nous l'avons déjà dit, sur la coexistence des tumeurs surrénaliennes et des manifestations hypertensives, paroxystiques ou permanentes; ce sont les

tumeurs de la médullo-surrénale qui sont considérées comme étant à l'origine de certaines hypertensions paroxystiques, alors que les tumeurs de la corticale entraîneraient une hypertension permanente. Dans les deux cas, il est possible que l'hypertension soit dûe à une décharge *d'adrénaline* dans l'organisme, par voie directe dans les cas de médullo-surrénalomes, par un processus d'irritation de voisinage dans les cas de cortico-surrénalomes. Goldenberg, Snyder et Aranow utilisent l'effet adrénolytique des benzodioxanes (933 F. et 1.161 F.) pour mettre en évidence l'origine adrénalinique de l'hypertension dans le cas de phéochromocytomes. Mais on a pu prétendre également que les néoformations médullaires ou corticales agiraient par simple *irritation nerveuse* déclenchant une vaso-constriction étendue, et ce raisonnement est la négation d'une relation entre l'hypertension et l'adrénalinémie.

Sans que l'on puisse donner une explication définitive, le problème est ainsi ramené à deux interprétations possibles : exitation nerveuse organo-végétative, ou viciation humorale. C'est cette dernière conception que nous allons maintenant envisager.

5° Théorie humorale.

Cette théorie est basée sur l'existence des troubles humoraux, dont l'importance est d'ailleurs *fort discutée*, qui accompagnent généralement l'hypertension. Sans entrer dans les détails, rappelons que ces altérations du milieu intérieur intéressent la régulation des divers métabolismes; elles se traduisent en effet, par une hypercholestérolémie (Doumer, Pélissier), une hyperuricémie, une hypercalcémie (Kylin), une rétention chlorurée (Ambard et Beaujard), une hyperprotidémie (Govaerts). Ces modifications traduisent des insuffisances viscérales (rénales, pancréatiques, hépatiques) et endocrines (génitales, surrénales, thyroïdiennes.

hypophysaires). Les dysfonctionnements ovariens — se traduisant par l'hypertension de la ménopause — pancréatiques et surrénaux, sont sans doute les plus importants; il semble en particulier que l'insuline et l'adrénaline se comportent comme des hormones antagonistes et qu'une insuffisance pancréatique, par exemple, puisse entraîner une réaction adrénalinique provoquant l'hypertension. Ceci nous ramène à la sécrétion surrénale sur laquelle doit se concentrer, en dernier ressort, tout notre intérêt, car elle complète la théorie surrénale de Vaquez. La surrénale apparaît ainsi comme « l'instrument de régulation » de la tension artérielle, soit par action directe, c'est le cas des tumeurs, soit par l'intervention indirecte, au titre de synergie glandulaire ou sous l'influence d'une action nerveuse.

6° Théorie de Selye.

Dernière en date, la théorie de Selye fait entrer la maladie hypertensive dans le cadre des maladies d'adaptation. Nous avons dit que l'excitation répétée de l'organisme par un agent nocif agit, par l'intermédiaire des fibres cortico-thalamiques, sur le lobe antérieur de l'hypohyse et donne lieu à une décharge d'hormones corticotropes qui excitent le cortex surrénal et lui font produire un excès d'hormones corticoïdes. C'est lorsque cet hypercorticoïdisme dépasse sont but que la maladie d'adaptation est réalisée. C'est le cas pour l'hypertension artérielle qui en est une des résultantes, avec la néphrosclérose, les lésions myocardiques par hypertrophie cardiaque, la périartérite noueuse, les polyarthrites, les lésions articulaires semblables au rhumatisme articulaire aigu...

Selye, étudiant le rôle hypertensif de la *désoxycorticostérone* et des extraits cortico-surrénaux, constate également des lésions myocardiques, des lésions articulaires avec nodules d'Aschoff superposables, au point de vue ana-

tomo-pathologique, à celles qui accompagnent le rhumatisme articulaire aigu. Se basant sur l'étendue des désordres causés par la désoxycorticostérone, dépassant largement le cadre de la surrénale, il pensa que l'hypophyse devait jouer un rôle important, qu'il mît effectivement en évidence par l'expérience suivante : deux catégories de rats semblables, les uns intacts, les autres surrénalectomisés, furent divisées chacune en trois lots : le premier reçut de l'extrait de lobe antérieure d'hypophyse, le deuxième un extrait cortical total, le troisième de l'extrait de lobe antérieur associé à l'extrait cortical, et cela dans les deux catégories simultanément. Aucun des animaux surrénalectomisés ne présenta de lésions de néphrosclérose ou de lésions viscérales. Mais parmi les animaux intacts les lésions s'observèrent pour les lots ayant reçu l'extrait de lobe antérieur de l'hypophise, associé ou non à l'extrait cortico-surrénal. On voit ainsi que les hormones antéhypophysaires peuvent, elles aussi, exercer une action néphrosclérosante. En fait, ces hormones n'agissent qu'indirectement par l'intermédiaire du principe corticotrope qu'elles contiennent, puisque leur action toxique nécessite, pour se manifester, l'intermédiaire de la surrénale. C'est donc le principe corticotrope du lobe antérieur de l'hypophyse, qui, en stimulant la corticale, déclenche l'élaboration de désoxycorticostérone, seule substance capable de provoquer la néphrosclérose et l'hypertension, puisque aucun des animaux ayant reçu l'extrait cortico-surrénal total ne présenta de troubles.

L'hypertension artérielle peut dès lors être considérée comme une conséquence d'une sécrétion accrue d'hormones cortico-surrénales; celle-ci peut être soit sous la dépendance directe de l'hypophyse, soit sous la dépendance des stimuli d'origine sympathique de nature très diverse : surmenage, émotion, chocs nerveux, froid, infections diverses, etc. Ces corps d'origine cortico-surrénale sont incapables de

produire par eux-mêmes l'hypertension, mais ils réalisent une sensibilisation, une sorte d'allergie neuro-vasculaire aux différents stimuli nerveux d'origine sympathique, particulièrement à l'adrénaline et aux corps voisins dont les effets hypertensifs sont très augmentés. (Mathieu de Fossey). Ainsi se trouve réalisée une hypertension vasculaire suffisante pour expliquer en grande partie la genèse de l'hypertension artérielle essentielle à un stade solitaire.

Si l'on s'en tient aux récents travaux de Vanden-Bossche, le rôle du rein est cependant nécessaire dans le déclenchement des phénomènes hypertensifs. Cet auteur, en effet, après avoir mis au point sur des rats néphrectomisés un procédé de survie par dialyse péritonéale, tente de répondre à la question suivante : comment l'hypertension provoquée par une administration massive et prolongée d'hormones cortico-surrénales est-elle influencée par la néphrectomie bilatérale ? Pour cela il administre des doses importantes d'hormones cortico-surrénales à trois groupes de rats, l'un est soumis à la néphrectomie bilatérale, le second à la néphrectomie unilatérale, le troisième non néphrectomisé; il étudie simultanément la pression artérielle, l'apparition d'une hyalinisation dans le myocarde et d'une périartérite noueuse. Les résultats montrent que la néphrectomie bilatérale est seule capable de prévenir complètement l'hypertension artérielle et l'hypertrophie cardiaque, et apportent ainsi un argument direct en faveur du rôle joué par le rein dans la production ou le maintien d'une hypertension d'origine cortico-surrénale.

Pour les tenants de l'ischémie rénale, on peut donc admettre que dans un premier stade — ou peut-être d'emblée suivant les prédispositions individuelles ou l'état antérieur du rein — cette hypertension artérielle va aboutir à une ischémie rénale. En effet, d'après les résultats de nombreuses autopsies, H. Selye admet que les troubles initiaux sont d'ordre neuro-végétatif, puis les corticoïdes lèsent les arté-

rioles rénales; le facteur rénal est ainsi déclenché; la rénine est déversée en excès dans le sang, se combine avec l'hypertensinogène hépatique, et l'hypertensine qui en résulte déclenche à son tour l'hypertension artérielle. Cette hypertension gêne le fonctionnement rénal, les lésions rénales augmentent, la production de rénine s'accroît et ainsi s'établit un cercle vicieux qui aboutit à l'hypertension maligne. Pendant ce temps les vaisseaux, sous l'influence d'une pression constamment élevée, se sont altérés, et le cœur, soumis à un travail exagéré, a pu être le siège de lésions plus ou moins importantes.

En résumé nous constatons qu'il n'y a pas une théorie unique (vasculaire, rénale, surrénalienne...) capable d'expliquer toute l'hypertension artérielle, mais que toutes ces théories apportent, chacune pour leur part, une partie de la vérité. C'est le mérite de Selye d'avoir permis, par l'expérimentation considérable qu'il a réalisée et par l'élaboration de cette notion nouvelle du syndrome d'adaptation, de faire une synthèse qui groupe, autour d'une théorie, les principales manifestations de l'hypertension artérielle, et les complications qui l'accompagnent.

CONFIRMATIONS CLINIQUES ET EXPERIMENTALES

Si les idées que nous venons de développer paraissent être du domaine de l'hypothèse, il existe cependant un certain nombre de preuves cliniques et expérimentales qui viennent confirmer l'existence, chez les sujets atteints d'hypertension artérielle essentielle, d'une sensibilité à l'adrénaline et aux différents stimuli nerveux et presseurs, sensibilité qui vient témoigner en faveur d'une imprégnation du système vasculaire par les hormones cortico-surrénales (Selye).

1° Accumulation des substances cortico et médullosurrénales.

Raab, dosant ces substances dans le sang, les artères, le cœur de rats sains ou hypertendus, constate que les tissus jeunes en contiennent un taux très faible, avec prédominance d'adrénaline libre. Plus l'âge des tissus s'élève et plus l'hypertension est manifeste, plus le taux de ces substances augmente et cette augmentation porte principalement sur les substances cortico-surrénales qui sont particulièrement abondantes dans la paroi des grosses artères sclérosées.

2° Injection d'adrénaline chez les hypertendus.

Le Professeur Riser et ses collaborateurs pratiquent des injections intra-veineuses d'adrénaline chez des sujets normaux ou hypertendus. Les sujets normaux réagissent par une élévation de la pression, inférieure à 4 cms pour la pression systolique et inférieure à 1 cm. pour la pression diastolique. Chez les hypertendus au contraire — ce sont tous des sujets atteints d'hypertension essentielle, sans tare rénale ou artérielle — 70 % d'entre-eux ont une pression systolique qui augmente de plus de 4 cms, et 80 % environ voient leur minima augmenter de plus de 1 cm.

Si nous admettons avec Selye le rôle sensibilisant de la désoxycorticostérone et des corps voisins à l'action hypertensive de l'adrénaline, ces constatations viennent confirmer l'existence de quantités accrues de ces substances dans le sang des hypertendus.

3° Le « Cold Pressor Test ».

Cette épreuve du froid, telle que la pratiquent les Américains d'après la technique de Hines et Brown, consiste à prendre à intervalles réguliers la tension artérielle d'un

sujet au repos complet pendant au moins vingt minutes; on note le niveau de base de la pression artérielle, donné par le chiffre le plus bas et on fait plonger la main du sujet dans de l'eau froide à 4 ou 5° pendant une minute. On mesure la tension au bout de 1/2 minute, 1 minute (fin de l'immersion de la main) et toutes les minutes qui suivent (5 ou 6 mesures en tout). Un sujet normal a une tension qui s'élève au maximum de 2 cm. pour la systolique et 1,5 cm. pour la diastolique; si les chiffres sont plus élevés, il s'agit de sujets hypertendus ou tout au moins — si les chiffres tensionnels sont normaux — d'un terrain hypertensif.

On peut admettre que dans cette épreuve, qui entraîne une importante décharge d'adrénaline par l'excitation sympathique brutale qu'elle provoque, l'action pressive de l'adrénaline sera plus forte chez les sujets sensibilisés par les substances surrénales.

Ces quelques données apportent, comme le prétend Mathieu de Fossey, un certain degré d'authenticité aux hypothèses précédents.

Les dosages de 11 corticostéroïdes que nous avons pratiqués peuvent venir s'ajouter à ces arguments et confirmer cette théorie pathogénique de l'hypertension artérielle dite essentielle.

Certes, nous ignorons la raison pour laquelle certains des malades que nous avons considérés comme atteints d'hypertension solitaire ont un taux de corticostéroïdes normal. On peut émettre plusieurs hypothèses : ou bien les malades sont déjà porteurs d'une atteinte rénale frustre, que seuls les tests de clearance du mannitol et de l'acide para-amino-hippurique pourraient peut-être mettre en évidence; ou bien, chez certains malades, s'organise un processus de défense contre les perturbations hormonales, qui a pour but

de freiner l'action de l'hypophyse par une production accrue de testostérone ou des substances voisines. Si nous reprenons les dosage des 17-cétostéroïdes que nous avons pratiqués chez 17 de nos 23 « hypertendus essentiels », nous constatons qu'à 12 cas d'éliminations anormalement élevées de 11-corticostéroïdes correspondent 6 taux de 17-cétostéroïdes abaissés et 6 autres égaux ou supérieurs à la normale, tandis que chez les 5 malades qui ont des hormones cortico-surrénales normales, un seul a un taux de cétostéroïdes inférieur à la normale. Nous avons pratiqué trop peu de dosages pour en tirer des conclusions certaines; du reste l'hypothèse que nous émettons n'est valable que dans la mesure où la glande cortico-surrénale est capable d'élaborer des hormones androgènes par simple excitation nerveuse, c'est-à-dire sans utiliser le relais normal que constitue l'hormone hypophysaire corticotrope, puisque c'est justement le rôle de l'hypophyse que l'on veut réduire. Cette opinion cependant confirme les travaux de Bruger que nous avons déjà signalés, relatifs à une élimination de 17-cétostéroïdes abaissée au cours de l'hypertension, et un travail plus récent de Jayle qui trouve des résultats semblables dans l'hypertension de la grossesse. Une explication histologique est d'ailleurs possible : nous avons dit que les travaux de Guichard sur l'état anatomique des surrénales de sujets hypertendus concluaient à une hyperplasie de la zone spongiocytaire, accompagnée de la disparition plus ou moins complète de la glomérulée. Le fait que ces examens anatomo-pathologiques ont été pratiqués à l'occasion d'interventions thérapeutiques et non d'autopsies, autrement dit à un stade de l'hypertension où les complications devaient être absentes ou tout au moins bénignes, et d'autre part le fait que l'on considère la glomérulée comme la zone sécrétrice des 17-cétostéroïdes, expliquent que ces hormones androgènes soient peu abondantes, alors que les 11-corticostéroïdes, élaborés au même moment par une zone fas-

cieulée hyperplasiée, sont produits en grande quantité. On peut concevoir, en outre, une sorte de balancement dans l'activité de ces deux zones sécrétrices, l'hyperactivité d'une zone se produisant aux dépens du tissu voisin.

Quoiqu'il en soit et même si ces hypothèses s'avèrent inexactes, le fait de trouver dans 70 % des cas des taux de corticostéroïdes élevés dans les hypertensions d'apparence solitaires permet précisément d'infirmer cette notion d'hypertension « essentielle », en mettant en évidence un retentissement surrénalien. Cela ne simplifie pas pour autant le problème de la classification des hypertensions artérielles, mais nous pensons que, de même qu'il n'existe pas — en dehors peut-être de quelques cas particuliers, d'ordre tumoral — de théorie de l'hypertension rigoureusement basée sur le dysfonctionnement d'un seul organe, on ne peut établir davantage de cloisons étanches entre les différentes formes de cette maladie hypertensive.

Les nombreux mécanismes pathogéniques qui sont à la base des affections hypertensives sont trop complexes et s'intriquent trop profondément pour que nous puissions identifier et isoler plusieurs formes pures du syndrome hypertensif.

En résumé, pouvons-nous, de tout cela, tirer quelques conclusions pratiques, c'est-à-dire, puisqu'aussi bien le seul but véritable du médecin est de guérir le malade, pouvons-nous définir une thérapeutique de l'hypertension artérielle? La complexité des mécanismes que nous venons de décrire, où entrent en jeu tant d'organes différents, semble multiplier les chances que possède le médecin de modifier ce processus hypertensif.

Sur le système sympathique, il semble que l'on puisse agir efficacement en excluant les relais centrifuges trans-

metteurs de l'hypertension : cette notion est à l'origine des sympathectomies dorso-lombaires, associées ou non aux splanchnicectomies, très largement pratiquées aux Etats-Unis; elles semblent avoir une influence, tout au moins passagère, sur l'hypertension, à la condition d'être pratiquées avant toute complication viscérale. Leur association à la surrénalectomie partielle bilatérale semble plus efficace.

On peut prévenir les complications vasculaires par l'emploi de substances vaso-dilatatrices ou de corps qui réduisent la masse sanguine. Leur action, ici encore, est généralement passagère.

Quant à la protection du rein, elle peut être réalisée par l'emploi de sels acidifiants, tels les sels d'ammonium qui favorisent l'élimination du sodium.

Sur le plan hormonal enfin, il paraît logique de bloquer la production de l'hormone corticotrope hypophysaire; dans ce but la testostérone a été essayée, avec quelques résultats favorables; on ne sait pas cependant si ces essais heureux sont dûs véritablement à un blocage hypophysaire ou à une protection du rein. La solution sera peut-être trouvée lorsque sera découverte une substance chimique capable d'inhiber sélectivement l'action corticotrope, de même que la para-oxypropiophénone (ou H. 365) peut inhiber ou freiner l'élaboration des gonadotrophines et thyrotrophines.

Malgré cela le traitement de l'hypertension artérielle est encore décevant : « le médicament héroïque de la maladie hypertensive, dit Milliez, reste à découvrir. Il sera probablement hormonal, l'hormone naturelle antihypertensive se trouvant, sans doute, dans le rein ou dans la surrénale ».

CONCLUSIONS

1° Au cours d'une étude rapide des principales hormones cortico-surrénales, nous rappelons leur définition, leur nature chimique, leur métabolisme et leurs propriétés physiologiques essentielles.

2° Un résumé de la théorie de SELYE sur le syndrome d'adaptation termine les généralités sur les hormones cortico-surrénales et le comportement du cortex surrénal en pathologie.

3° Nous étudions les méthodes de dosage des hormones surrénales. Méthodes physiologiques d'abord, intéressantes, sensibles, mais d'une pratique longue et minutieuse, puis les méthodes chimiques. Notre choix s'est porté sur la méthode de HEARD et SOBEL dont nous faisons la critique et dont nous comparons la valeur et les résultats à ceux des autres méthodes chimiques.

4° Appliquant les dosages des hormones cortico-surrénales chez 54 sujets hypertendus, nous constatons que certains d'entre eux ont des éliminations hormonales élevées, 2 à 3 fois la valeur normale. La presque totalité des taux élevés correspond à des malades atteints d'hypertension dite essentielle; 60 % de ces malades ont un taux de 11-corticostéroïdes supérieur à la normale.

5° Par contre, à tous les cas d'hypertension s'accompagnant de lésions rénales, mêmes légères en apparence, cor-

respondent des taux normaux d'hormones cortico-surrénales. Nous pensons à la possibilité d'un barrage rénal qui s'oppose à l'élimination des corticostéroïdes dès que le parenchyme rénal est lésé.

6° Reprenant les différentes explications pathogéniques de l'hypertension artérielle humaine, nous exposons et faisons la critique succincte de chaque théorie. Terminant par la récente théorie de SELYE qui fait entrer l'hypertension artérielle dans le cadre des maladies de l'adaptation, nous en développons le mécanisme, et signalons les faits qui lui apportent une confirmation. Il semble que les dosages que nous avons pratiqués puissent figurer parmi ces arguments. La notion d'hypertension « essentielle » perd de sa valeur si l'on admet que dans plus des 2/3 des cas, cette affection « solitaire » est en réalité accompagnée d'une activité exagérée du cortex surrénal.

Nous sommes persuadé que toutes ces questions seront remises en question et que des travaux ultérieurs pourront en préciser les détails.

ERRATUM :

Page 18. — Dans les figures 3, 5 et 6, il manque les liaisons verticales représentant les groupes CH_3 rattachés au carbone 10.

Page 22. — Dans la figure 9, il manque une liaison horizontale reliant les carbones 14 et 15.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes Condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes Confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la Médecine ou recourir à mes soins, je les instruirai et les soignerai sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il ne soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu, bon a imprimer
Le Président,
R. DUPÉRIÉ

Vu :
Bordeaux, le 9 Février 1951
le Doyen,
G. PORTMANN

Vu, et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 14 Février 1951.
Le Recteur de l'Académie,
E. DELAGE

BIBLIOGRAPHIE

(Dans les références bibliographiques qui suivent, les premiers chiffres indiquent le tome ; les suivants la page et les derniers l'année de la publication.)

BENNETT. — Endocrinology, 22, 193, 1938.

BIANCHI P.G. — *Boll. Soc. ital. Biol sper.*, 22, 104, 1946.

BOULANGER P. — *Exp. Ann. Bio. Méd.* 2, 191, 1939.

BRICAIRE H. — *Pres. Méd.* 57, 200, 1949.

BRITTON S.V. et SILVETTE H. — *Am. J. Physial,* 100, 693, 1932.
— *Am. J. Physial,* 118, 594, 1937.

BRUGER. — *The Amer. J. Of. Méd. Sc.,* 208, 212, 1944.

CACHERA R. et BARBIER P. — *Paris Méd.,* 31, 66, 1941.

CARTLAND G.F. et KUIZENGA M.H. — *J. Biol. Chem.,*116, 57, 1936.

CONN J.W. — *Arch. of. Int. Méd.,* 83, 416, 1949.

CORCORAN A.C. et PAGE H. — *In Lyon Chirurgical,*42, 281, 1947.

COSTE F., DELBARRE F. et BOUREL M. — *Sem. des Hôpitaux Paris,* 26, 3.038, 1950.

CROOKE. — *J. Path. et Bact.,* 41, 339, 1935

DAUGHADAY W.H., JAFFE H, et WILLIAMS R.H. — *J. Clin. Endocrinol.,* 8, 166, 1948.
— *J. Clin. Endocrinol.* 8, 244, 1948.

DEAN et SHAW. — *J. Nutrition,* 34, 1, 1947.

Delaunay A., Kaufmann H. et Lebrun J. — *Rev. sci. Fr.*, 85, 943, 1947.

Dexter E. et Haynes. — *Proc. Soc. Biol. and Med.*, 55, 288, 1944.

Donzelot E. — *Pres. Méd.*, 49, 4, 1941.

Donzelot E., Giblin et Meyer-Heine A. — *Pres. Méd.* 57, 301, 1949.

Dorfman R.I, Ross E. et Shipley R.A. — *Endocrinology*, 38, 178, 1946.

Dorfman R.I., Ross E. et Schipley R.A. — *Endocrinology*, 38, 178, 1946.

Dorfman R.I., Shipley R.A., Schiller S, et Horwitt B.N. — *Endocrinology*, 38, 165, 1946.

Douglas W.W., Innes I.R., Kosterlitz H.W. — *J. Physiol. G.B.*, 107, 48, 1948.

Dumont L. — *Thèse*, Liège 1946.

— *Z. Vitam. Hormon. Fermentvorsch. œsterr.* 1, 559 1948.

Eggleston N.M., Johnston B.J. et Dobriner K. — *Endocrinology*, 38, 197, 1946.

Elmadjian F.H. et Pincus G. — *Endocrinology*, 35, 219, 1944.

Enger R. — *Arch. exper. Pathol. Pharmakol Dtsch.* 204, 217, 1947.

Everse J.W. et de Fremery P. — *Acta brev. Neerland*, 2, 152, 1932.

Etienne-Martin P. — *Pres. Méd.*, 58. 273, 1950.

Eversole W.J. — *Endocrinology*, 37, 450, 1945.

Eversole W.J., Gaunt R. et Kendall E.C. — *Am. J. Physiol.*, 135, 378, 1942.

Farber E.M., Hines E.A. jr., Montgomery H. et Craig W.M. — *J. Invest. Dermatol. U.S.A.*, 9, 285, 1947.

Feil M.L. et Dorfman R.I. — *Endocrinology*, 37, 437, 1945.

Ferrero C. — *C. R. Soc. Biol.*, 142, 1214, 1948.

Fieser L.F., Fields M. et Liererman S. — *J. Biol Chem.*, 156, 191, 1944.

Fisher J.A., Hewer T.F. — *J. Pathol. Bactériol. G.B.*, 59, 605, 1947.

Forsham, Thorn, Prunty et Hills. — *J. of. Clin. Endocrinol.*, 8, 15, 1948.

Fuente-Hita. — *J. Méd. Lyon*, 29, 39, 1948.
— *J. Méd. Lyon*, 29, 177, 1948.

Gaarenstroom J.H., Watermann L. et Laqueur W. — *Acta brev. Neerland.* 7, 1, 1937 (cit. Verzär 1948).

Gennes (de) L. — *Presse Méd.*, 32, 1933.
— *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 31, 1934.

Gennes (de) L., Bricaire H., Gerbaux A. et Mathieu de Fossey. — *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 13, 1947.

Gennes (de) L., Mahoudeau D. et Bricaire H. — *Bull. Mem. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 63, 532, 1947.

Gerbaux A. — *Sem. Hôp. Paris*, 26, 715, 1950.

Giampalmo A. — *Pathologica, Ital.* 39, 36, 1947.

Giordano G.G. — *Acta neurol, Ital.*, 3, 450, 1948.

Giroud A. — *Pres. Méd.*, 82-83, oct. 1940.

Giroud R., Desclaux P.L. et Martinet M. — *Pres. Méd.*, 49, 1156, 1941.
— *Ann. d'Endocrinologie*, 2, 166, 1941.

Giroud A. et Ratsimamanga. — *Pres. Méd.*, 48, 449, 1940.

Giroud A., Santa N. et Martinet M. — *Compt. Rend. Soc. de biol.*, 131, 1172, 1939.
— *Ann. d'Endocrin.*, 1, 516, 1940.

GOLDBLATT H. — *Ann. Int. Med.*, 11, 69, 1937.
— *Am. J. Clin. Path.*, 10, 40, 1940.
— *Physiological Reviews*, 27, 120, 1947.

GOLDENBERG M., SNYDER C.H. et ARANOW H. jr. — *J. amer. med, Ass.*, 135, 971, 1947.

GOLDZIEHER. — *Kl. Wscher.*, 7, 1124, 1928.
— *Verhandl. Deutsch. Path. Ges.*, 24, 286, 1929.
— *Endocrinology*, 18, 179, 1939.

GOOD, KRAMER et SOMOGYI. — *J. Biol. Chem.*, 100, 485, 1933.

GOVAERTS P. — *Bull. Acad. Roy. Méd. Belge*, 4, 357, 1939.
— *Paris Méd.*, 239, juillet 1945.

GROLLMAN A. — *Endocrinology*, 29, 855, 1941.
— *Récent Progr. Hormone Research.* 1, 371, 1947.

GROLLMAN A. et FIROR W.M. — *J. Biol. Chem.*, 100, 429, 1933.

GROLLMAN A., HARRISON T.R., WILLIAMS J.R. — *J. Biol. Chem.*, 134, 115, 1940.
— *Washington The Science Press*, 274, 1940.

GUÉNIOT M. — *Sem. Hôp. Paris*, 26, 824, 1950

GUICHARD A. et BOULLIAT A. — *J. Méd. Lyon*, 29, 203, 1948.

HALL C.E. et SEYLE H. — *Rev. Canad. de Biol.*, 4, 197, 1945.

HARTMAN F.A., LEWIS L.A. et THATCHER J.S. — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Méd.*, 48, 60, 1941.

HAYNES F.W et DEXTER L. — *Amer. J. Physiol.*, 150, 190, 1947.

HAYNES F.W. DEXTER L. et SEIBEL R.E. — *Amer. J. Physiol.*, 150, 198, 1947.

HEARD R.D.H. et SOBEL H. — *J. Biol. Chem.*, 165, 687, 1946.

HEARD R.D.H., SOBEL H. et VENNING E.H. — *J. Biol. Chem.*, 165 699, 1946.

HEYMANS C. — 1 vol. Masson éd. 1946.

Hines A. — *Ann. Int. Méd.*, 11, 593, 1937.

Holtz P. — *Klin. Wschr., Dtsch.* 24-25, 65, 1946.

Holtz P., Credner K., Drenkhahn F., Kroneberg G. et Kunzelmann E. — *Arch. exper. Pathol. Pharmakol, Dtsch,* 204, 244, 1947.

Houssay B.A. et Fasciolo J.C. — *Rev. Soc. Arg. Biol.*, 13, 284, 1937.

Hutton J., Case J., Olson E., Furey W., Fahlstrom S., Culperer W. et Madden E. — *Radiology,* Détroit, 52, 777, 1949.

Ingle D.J. — *Amer. J. Physiol,* 124, 369, 1938.
— *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.,* 39, 151, 1938.
— *Proc. Soc. Exper. Biol et Méd.,* 44, 176, 1940.
— *Endocrinology,* 31, 419, 1942.
— *Endocrinology* 34, 191, 1944.
— *Endocrinology* 39, 43, 1946.

Ingle D.J., Choh Hao Li, Evans H.M. — *Endocrinology,* 35, 91, 1944.

Ingle D.J. et Kuizenga M.H. — *Endocrinology,* 36, 218, 1945.

Jayle M.F. et Libert O. — *Ann. Biol. Clin.*, 5, 93, 1947.

Justin-Besançon L., Lamotte-Barillon S. et Barbier. — *Sem. Hôp. Paris,* 41, 1941, 1950.

Kendall E.C. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.,* 15, 297, 1940.
— *Arch. of Pathol.,* 32, 474, 1941.
— *Endocrinology,* 30, 853, 1942.

Kowalewski, Rutman et Cebula. — *Sem. Hôp. Paris,* 26, 2.784, 1950.

Kuizenga M.H. — *Am. J. Physiol.*, 139, 499, 1943.

Kutz R.L. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Méd.*, 29, 91, 1931.

Kraus. — *Franf. Z. Pathol.*, 52, 255, 1938.

LEBLOND. — *Ann. d'Endocri.*, 1, 179, 1940.

LÉGER L. — *Paris Méd.*, 80, 1941.

LEWIS L.A. et PAGE I.H. — *Federation Proc.*, 5, 63, 1946.

LIAN C., SIGUIER F. et GIRAUD A. — *Sem. Hôp. Paris*, 22, 1946

LICHTWITZ A., LAMOTTE-BARRILLON S., DELAVILLE M. et G., et PANTALÉON J. — *Sem. Hôp. Paris*, 24, 1589, 1948.

LICHTWITZ A., BERTHIER G., DELAVILLE M. et THOMOPOULO H. — *In. Sem. Hôp. Paris*, 26, 256, 1950.

LICHTWITZ A., LE BIHAN A., DELAVILLE M. et THOMOPOULO H. — *In Sem. Hôp. Paris*, 26, 321, 1950.

LILJESTRAND G. — *Sem. des Hôp. Paris*, 52, 1679, 1948.

LONG C.N.H. — *Endocrinology*, 30, 870, 1942.

LOWENSTEIN B.E., CORCORAN A.C. et PAGE I.H. — *J. Clin. Endocrinol.*, 6, 481, 1946.
— *Endocrinology*, 39, 82, 1946.

LOWENSTEIN B.E. et ZWEMER R.W. — *Endocrynology*, 39, 63. 1946.

LUDEWIG et CHANUTIN. — *Endocrinology*, 41, 135, 1947.

LUZUY M. et PORGE J.F. — 1 vol. 160 p. G. Doin éd., 1948.

MAHOUDEAU D. — *Pres. Méd.*, 57 supplt, n° 67, 1949.

MASON, MYERS et KENDALL. — *J. Biol. Chem.*, 116, 267, 1936.

MATHIEU DE FOSSEY B. — *Thèse*, Paris, 1948.

MEDWEDEWA N. — *Acta Med. Scand.*, 130, 97, 1948.

MILLIEZ J. — *La Vie Médicale*, 31, 37, 1950.

MILLIEZ P., LAROCHE C. et LHERMITTE F. — *Sem. Hôp. Paris*, 24, 1.731, 1948.

MURPHY J. et DORFMAN A.S. — *Endocrinology*, 41, 464, 1947.

Olson R.E., Thayer S.A. et Kopp L.J. — *Endocrinology*, 35, 464, 1944.

Page I.H. — *Amer. J. Physiol.*, 112, 166, 1935.
— *Proc. Soc. Exp. Biol. N.Y.*, 35 112, 1936.
— *Amer. J. Physiol*, 122, 352, 1938.
— *Amer. J. Physiol.*, 130, 22, 1940.
— *J. Amer. Med. Ass.*, 134, 9, 1947.

Pasteur Vallery-Radot, Blondin S., Israel R. et Cachin Ch. — *Presse Méd.*, 50, 970, 1938.

Perera G.A. — *J. of Am. Med. Ass.*, 129, 537, 1945.

Perrault M. — *Pres. Méd.*, 58, 1010, 1950

Pfiffner J., Swingle W.W. et Wars H.W. — *J. Biol. Chem.*, 104, 701, 1934.

Pincus G. — *J. Clin. Endocrinol.*, 7, 195, 1947.
— *Récent. Progr. Hormone Res.* 1, 123, 1947.

Pines K.L., Perera G.A., Vislocky K. et Barrows A.D. — *Proc. Soc. Exper. Biol. Med., U.S.A.*, 68, 286, 1948.

Poliquin et Dupuis P. — *Laval, Médical*, Québec, 14, 1127, 1949

Porge J.F. — *P.M.*, 57, 285, 1949.

Poullain et Piette. — *Bul. Soc. Chim. Biol.*, 496, 1948.

Raab W. — *Arch. Int. Med.*, 68, 713, 1941.
— *Endocrinology*, 29, 564, 1941.
— *Ann. Int. Med.*, 14, 1981. 1941.
— *Am. Heart J.*, 27, 285, 1944.

Rajchmann J. — *Thèse*, Paris 1948.

Rambert P. — *Sem. Hôp. Paris*, 26, 1592, 1950

Reichstein T. — *Ergebn. Vitamin. Hormon Vorsch.*, 1. 344, 1938.
— *Ergebn. Vitamin. Hormon Vorsch.*, 2, 1336, 1939.

Reichstein T. et Shoppee C.W. — *Vitamines et Hormones*, 1, 345, 1943.

Reinecke K.M. et Kendall E.C. — *Endocrinology*, 31, 573, 1942

Rinehaut J.F., Williams, O.O. et Cappeller W.S. — *Arch. Path.*, 32, 169, 1941.

Riser M. — *Vie Méd.*, 31, 23, 1950

Riser, Planques, Dardennes et Salles. — *B.M. Soc. Med. Hôp. Paris*, 60, 399, 1944.

Rivoire R. — *Press. Méd.*, 58, 1272, 1950.

Robinson E.J., Power M.H., Keppler E.J. — *Proc. Staff. Meet. Mayo Clin.*, 16, 577, 1941.

Romanoff L.P., Plager J. et Pincus G. — *Endocrinology*, 45, 10, 1949.

Ross E. — *Endocrinology*, 33, 276, 1943.

Ryckewaert A. — *J. Urol.*, 55, 136, 1949.

Schroeder H.A. — *In Sem. Hôp. Paris*, 25, 3151, 1949.

Selye H. — *Canad. Med. Ass. J.*, 34, 706, 1936.
— *Canad. Med. Ass. J.*, 43, 333, 1940.
— *Canad. Méd. Ass. J.*, 50, 426, 1944.
— *Ann. d'Endocr.*, 7, 289, 1946.
— *Canad. M.A. J.*, 57, 325, 1947.
— *Textbook of Endocrinology* - Université de Montréal - Montréal, Canada, 1 st. Ed. 1947, p. 47 à 197

Selye H., Bassett L. — *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 45, 272, 1940.

Selye H., Beland E. et Stone H. — *Rev. Canad. de Biol.*, 4, 120, 1945.

Selye H. et Dosne. — *Ann. d'Endocri.*, 1, 509, 1940.

Selye H., Mintzberg J. et Rowley E.M. — *J. Pharmacol. and Exp. Thérap.*, 1947.

Selye H. et Schenker V. — *Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 39, 518, 1938.

SELYE H. et STONE H. — *J. Pharmacol. and Exp. Thérap.*, 83, 56, 1945.

SOMOGYI. — *J. Biol. Chem.*, 100, 485, 1933.
— *J. Biol. Chem.*, 117, 771, 1937.

SPIES T.D. et STONE R.E. — *In Sem. Hôp. Paris*, 26, 796, 1950.

SPRECHLER M. — *Acta Endocrinologica*, 2, 70, 1949.

STEIGER M. et REICHSTEIN T. — *Helvet. Chim. Acta*, 22, 817, 1937.
— *Nature* (London), 139, 925, 1937.

SWINGLE W.W. et PFIFFNER J.J. — *Am. J. Physiol*, 96, 152, 1931.
— *Medicine*, 11, 371, 1932

TALBOT N.B., ALBRIGHT F., SALTZMAN A.H., ZYGMUNTOWITZ A., WIXOM R. — *J. Clin. Endocrinol.*, 7, 331, 1947.

TALBOT N.B., SALTZMAN A.H., WIXOM R.L. et WOLFE J.R. — *J. Biol. Chem.*, 160, 535, 1945.

TARDIEU G. et C. — *Sem. Hôp. Paris*, 26, 2951, 1950.

TOTI A. — *Atti Accad. Sci. Ferrara*, 24, 147, 1947.

TYSLOWITZ R. et ASTWOOD E.B. — *Am. J. Physiol.*, 136, 22, 1942.

VANDEN-BOSSCHE M. — *Ann. Endocr.*, 10, 276, 1949.

VENNING E.H. — *Endocrinology*, 39, 203, 1946.
— *M. Clin. North America*, 32, 89, 1948.

VENNING E.H. et BROWNE J.S.L. — *Fédération Proc.*, 4, 108, 1945.
— *J. Clin. Endocrinol.*, 7, 79, 1947.

VENNING E.H., HOFFMAN H.M. et BROWNE J.S.L. — *J. Biol. Chem.*, 148, 455, 1943.
— *Endocrinology*, 35, 47, 1944.
— *Study Int. Secr.* 27 *th Ann. Meeting*, Chicago, 1944.

VENNING E.H. et KAZMIN V.E. — *Endocrinology*, 39, 131, 1946.

VENNING E.H., KAZMIN V.E. et BELL J.C. — *Endocrinology*, 38, 79, 1946.

VERZAR F. — Lehrbuch der Inneren Sckretion. *Verlag Ass. Medici Lüdin A.G, Liestal.* 1 st. Ed. 1948, p. 226-332.

VOGT M. — *J. Physiol*, 102, 341, 1943.
— *J. Physiol.*, 103, 317, 1944.
— *J. Endocrinol.*, 5, LVII, 1947.

WERTHEINER P. et GUICHARD A. — *Lyon chir.*, 44, 15, 1949.

WEST G.B. — *Quart. J. Pharm.*, 15, 104, 1942.

WHITE et DOUGHERTY. — *Endocrinology*, 36, 207, 1945.
— *Endocrinology*, 41, 230, 1947.

Impr. G. ROULLEAU, 52-54, rue Lamartinie - Bordeaux